

TUMORMARKER (TPA, CEA, BLUTGRUPPE A)
BEI MUNDHÖHLEN- UND
OROPHARYNXCARCINOMEN UND IHREN
LYMPHKNOTENMETASTASEN

Astrid Mickel-Junker

1985

*Diss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0050

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR : PROF. DR. MED. M. EDER

TUMORMARKER (TPA, CEA, BLUTGRUPPE A)

BEI MUNDHÖHLEN- UND OROPHARYNXCARCINOMEN

UND IHREN LYMPHKNOTENMETASTASEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN

AN DER LUDWIG MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

ASTRID MICKEL - JUNKER

AUS

BAD HOMBURG

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof.Dr.med.Reinhard Bassermann

Mitberichterstatter : Prof.Dr.med.Max Eder

Dekan : Prof.Dr.med.Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 17.Oktober 1985

DANKSAGUNG

Hiermit danke ich meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. R. Bassermann vom Pathologischen Institut der Universität München für die Überlassung der Arbeit und die wohlwollende Betreuung.

Ferner danke ich Herrn Dr. W. Nathrath vom Pathologischen Institut der Universität München für seine hilfreiche Unterstützung besonders beim praktischen Teil der Arbeit und bei der Auswertung der Ergebnisse.

Ebenfalls danken möchte ich auch den Medizinisch-technischen Assistentinnen für ihre nützlichen Ratschläge während meiner praktischen Tätigkeit im Labor.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
Kurze Darstellung der untersuchten Tumormarker TPA und CEA und des Blutgruppen-A-Antigens bis heute	
2. MATERIAL UND METHODE	5
2.1 <u>Material</u>	5
51 Beispiele aus dem Mundhöhlen- und Oropharynx- bereich, davon 23 Primärtumore mit den dazu- gehörigen Lymphknotenmetastasen und 5 normale Plattenepithelien von Gesunden	
2.2 <u>Methode</u>	9
Eine indirekte enzymkonjugierte Immunperoxidase- methode	
3. ERGEBNISSE	13
3.1 Prozentuale Auswertung	14
3.2 Qualitativ-quantitative Auswertung	40
3.2.1 <u>TPA-Primärtumore</u>	40
3.2.1.1 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO	40
3.2.1.2 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Alter	42
3.2.1.3 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum pTN-Status	45
3.2.2 <u>TPA-Lymphknotenmetastasen</u>	48
3.2.2.1 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO	48

	Seite
3.2.2.2 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Alter	51
3.2.3 <u>TPA-Vergleich der Reaktionen der Primärtumore und ihrer Lymphknotenmetastasen</u>	53
3.2.4 <u>CEA-Primärtumore</u>	63
3.2.4.1 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO	63
3.2.4.2 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Alter	65
3.2.4.3 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum pTN-Status	68
3.2.5 <u>CEA-Lymphknotenmetastasen</u>	71
3.2.5.1 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO	71
3.2.5.2 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Alter	75
3.2.6 <u>CEA-Vergleich der Reaktionen der Primärtumore und ihrer Lymphknotenmetastasen</u>	75
3.2.7 <u>Blutgruppe-A-Primärtumore</u>	84
3.2.7.1 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO	84
3.2.7.2 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Alter und zum pTN-Status	86
3.2.8 <u>Blutgruppe-A-Lymphknotenmetastasen</u>	89
3.2.8.1 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO	89
3.2.8.2 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Alter	92
3.2.9 <u>Blutgruppe-A-Vergleich der Reaktionen der Primärtumore und ihrer Lymphknotenmetastasen</u>	93
3.2.10 <u>Das Reaktionsverhalten der einzelnen Zellen</u>	100
3.2.10.1 TPA	100
3.2.10.2 CEA	101
3.2.10.3 Blutgruppe A	102

	Seite
4. DISKUSSION	104
4.1 <u>Die Zellart</u>	104
4.1.1 TPA	104
4.1.2 CEA	107
4.1.3 Blutgruppe A	108
4.2 <u>Die Reaktionsstärke</u>	110
4.2.1 TPA - Die Korrelation der Reaktionsstärke in Beziehung zum Malignitätsgrad, Alter und pTN-Status	110
4.2.2 CEA - Die Korrelation der Reaktionsstärke in Beziehung zum Malignitätsgrad, Alter und pTN-Status	111
4.2.3 Blutgruppe A - Die Korrelation der Reaktionsstärke in Beziehung zum Malignitätsgrad, Alter und pTN-Status	112
4.3 <u>Vergleich von Reaktion, Intensität und Lokalisation der Antigene TPA, CEA und Blutgruppe A untereinander</u>	113
4.4 <u>Vergleich der Primärtumore und ihrer Lymphknotenmetastasen bezüglich der Reaktionen mit den jeweiligen Antigenen</u>	115
5. ZUSAMMENFASSUNG	119
Das Bestehen einer gewissen Abhängigkeit der Tumore zwischen ihrem Malignitätsgrad und ihrem Antigenverhalten gegenüber TPA-, CEA- und Blutgruppen-A-Antiserum	
LITERATURVERZEICHNIS	123

TABELLENVERZEICHNIS

1	Einteilung der Tumore nach Malignitätsgrad, Alter und Geschlecht, pTN-Status, Lokalisation, Befund und Bewertung	6
1.1.a	TPA: Vergleich der Reaktionsstärke in den Primärtumoren mit den dazugehörigen Lymphknotenmetastasen	8
1.1.b	CEA: Vergleich der Reaktionsstärke in den Primärtumoren mit den dazugehörigen Lymphknotenmetastasen	8
1.1.c	Blutgruppe A: Vergleich der Reaktionsstärke in den Primärtumoren mit den dazugehörigen Lymphknotenmetastasen	9
1.2.a	Prozentuale Bewertung der TPA-Primärtumore	14
1.2.b	Prozentuale Bewertung der TPA-Lymphknotenmetastasen	19
1.2.c	Prozentuale Bewertung der CEA-Primärtumore	24
1.2.d	Prozentuale Bewertung der CEA-Lymphknotenmetastasen	29
1.2.e	Prozentuale Bewertung der Blutgruppe-A-Primärtumore	34
1.2.f	Prozentuale Bewertung der Blutgruppe-A-Lymphknotenmetastasen	36
1.2.1	TPA: Vergleich der Ergebnisse der ersten und zweiten Auswertung	23
1.2.2	CEA: Vergleich der Ergebnisse der ersten und zweiten Auswertung	33
1.2.3	Blutgruppe A: Vergleich der Ergebnisse der ersten und zweiten Auswertung	37
2	TPA-Primärtumore	39
3	TPA-Lymphknotenmetastasen	47
4	CEA-Primärtumore	62
5	CEA-Lymphknotenmetastasen	70

		Seite
6	Blutgruppe-A-Primärtumore	83
7	Blutgruppe-A-Lymphknotenmetastasen	89
8	Das Reaktionsverhalten der Zellen	117
9	Die Tendenz der Reaktionsbewertung in Beziehung zum Malignitätsgrad, Alter und pTN-Status	118

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1	Hypothese dieser Arbeit	4
2	Schematische Darstellung einer indirekten enzym-konjugierten Immunperoxidase-methode	12
3 - 16	Mit TPA-Antiserum behandelte Plattenepithelcarcinome und dazugehörigen Lymphknotenmetastasen	55
17 - 26	Mit CEA-Antiserum behandelte Plattenepithelcarcinome und dazugehörige Lymphknotenmetastasen	78
27 - 36	Mit Blutgruppe-A-Antiserum behandelte Plattenepithelcarcinome und dazugehörige Lymphknotenmetastasen	95

1. EINLEITUNG

Schon seit mehr als 200 Jahren ist ein Zusammenhang zwischen dem Immunsystem des menschlichen Körpers und dem Verlauf von Krebserkrankungen beobachtet und beschrieben worden (10). Bereits im neunzehnten Jahrhundert ging man von folgenden grundlegenden Voraussetzungen aus:

1. Die Karzinomzellen unterscheiden sich in ihrer Molekularstruktur sowohl quantitativ als auch qualitativ von normalen Gewebszellen.
2. Aufgrund dieser Unterschiede könnte eine Immunität gegen diese Krebszellen - ähnlich wie gegen bakterielle Infektionskrankheiten - hervorgerufen werden (10).

Um die Jahrhundertwende und zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts wurden zahlreiche Studien über den Zusammenhang zwischen Immunität und Tumoren vorgenommen. Aber es gelang nicht, das Immunsystem gegen Tumorzellen oder sogar einen Impfstoff wie gegen bakterielle Erkrankungen herzustellen (10). Das Interesse an diesem Thema verlor sich allmählich.

Erst um 1950 wurde wieder mit intensiver Forschungsarbeit begonnen. Die Hypothese lautete, daß das Immunsystem des Tumorträgers in der Lage sei, neue, vom Tumor gebildete Antigene zu erkennen und daß diese Antigene durch die Umwandlung der gesunden Gewebszelle zur Tumorzelle entstanden seien (59).

Erst mit der Entwicklung genetisch absolut identischer Mäuse konnte diese Hypothese bestätigt werden (59): Diese Tiere stießen nämlich das zweite Transplantat des einer anderen Maus chemisch induzierten Tumors ab, während sie die gesunden Zellen dieser Maus tolierten.

Inzwischen weiß man, daß es Tumore gibt, die neue, in der gesunden Gewebszelle nicht vorhandene Antigene bilden, solche, die eine Vermehrung oder Verminderung von im Gesunden vorkommenden Antigenen

bewirken und solche Tumore, die beides tun (59).

1953 ging B. Björklund von der Hypothese aus, daß Karzinome ein antigenes Prinzip enthalten, das sich in normalen Geweben nicht oder nur in ganz geringer Menge nachweisen läßt (4, 10), 1957 gelang es ihm mit seinen Mitarbeitern, das Tissue Polypeptide Antigen (TPA) von menschlichen Tumoren zu isolieren (4), dessen chemische Struktur genau definiert ist (48-51).

1962 entdeckte der Russe Abelev ein weiteres Tumorantigen, das er α -Fetoprotein (AFP) nannte (1). Dieses Protein wird normalerweise von der fetalen Leberzelle synthetisiert und ist im Serum des Fetus, kurz nach der Geburt, und bei Schwangeren nachweisbar (35, 59). Es dient zur pränatalen Diagnostik mittels Amniozentese einer bestehenden Anenzephalie oder Hydromeningocele (35). Man findet es aber auch in Hepatomen und Keimzelltumoren bei Erwachsenen (1), jedoch auch bei nicht malignen Erkrankungen (72, 81).

1965 entdeckten Gold und Freedman (27, 28) das Carcinoembryonale Antigen (CEA), das zunächst als tumor- und organspezifisches Antigen des Gastrointestinaltraktes entodermaler Herkunft beschrieben wurde (30). Wegen seines Vorkommens im embryonalen und fetalen Verdauungstrakt bekam es seinen Namen. Inzwischen wurde es auch in zahlreichen anderen Tumoren, gelegentlich auch in gesunden Geweben von Erwachsenen nachgewiesen (30, 52, 53, 68, 71).

Sowohl TPA (9) als auch CEA (29, 39) werden beschrieben als im Cytoplasma von Tumorzellen lokalisierte Proteine, die von der Krebszelle produziert werden. Diese Substanzen werden dann an die umgebenden Körperflüssigkeiten abgegeben und können dort quantitativ bestimmt werden (40).

Klinische Studien über TPA zeigten, daß dieses Antigen zwar im Serum aller Patienten mit bösartigen Erkrankungen erhöht ist, aber auch bei solchen, die keine Tumore haben (7, 8, 71). Es handelt sich demnach um ein normales epitheliales Antigen von definierter Verteilung in gesundem menschlichen Gewebe.

CEA, das ebenfalls als epitheliales, nicht tumorspezifisches Antigen gilt, das im Gegensatz zum TPA aber "sehr wahrscheinlich nicht normal, wahrscheinlich maligne" ist (61), spielt besonders bei der

Verlaufskontrolle von Colon- und Rectumcarcinomen eine große Rolle (33, 71).

Das Vorhandensein von Blutgruppenantigenen A, B und H in normalen menschlichen Blut- und Körperzellen, sowie auch in gesunden Körperflüssigkeiten, in Sekreten und Exkreten des Menschen (21, 37, 67, 75) ist schon lange bekannt, ebenso ihr Verlust bei maligner Entartung (19-22). Auch ist über das Verhalten der Blutgruppensubstanzen A und B sowohl in nichtneoplastischem (16, 73) als auch in neoplastischem Mundhöhlenepithel (46, 64, 73) berichtet worden. Zur Darstellung der Reaktionen wurden in diesen Arbeiten hauptsächlich die Immunfluoreszenzfärbung (16, 64) und der Red Cell Adherence Test (46, 73) verwendet, während von uns eine indirekte enzymkodierte Immunperoxidase-methode benutzt wurde.

In dieser Arbeit soll das Verhalten der Tumorantigene TPA und CEA und der Blutgruppensubstanz A an Carcinomen der Mundhöhlen und des Oropharynx und den dazugehörigen Lymphknotenmetastasen verglichen werden.

Dabei gingen wir von folgender Hypothese (s. Abb. 1) aus:

1. TPA kommt normalerweise im gesunden Gewebe und im Tumor vor.
Es wird unter anderem in den Basalzellen von Plattenepithelien gesunder Mundschleimhaut gebildet (60).
2. CEA kommt in den meisten gesunden Organgeweben nicht vor, aber in den Tumorzellen.
3. Die Blutgruppensubstanz A ist in fast allen normalen Geweben vorhanden, aber nicht im Tumor.

Abb. 1: Hypothese dieser Arbeit

	TPA	CEA	BG A
normales Gewebe	+	-	+
Tumor	+	+	-

Es wurden nur Mundhöhlen- und Oropharynxcarcinome mit Lymphknotenmetastasierung untersucht, da zu erwarten war, daß die Metastasen ein ausgeprägteres Reaktionsverhalten zeigen als die Primärtumore. Dies schien uns begründet dadurch, daß die Precursor-Zellen des Primärtumors noch in der Umwandlung von gesund zu maligne begriffen sind und daher die Antigenproduktion noch nicht so ausgereift ist (TPA und CEA) bzw. noch nicht so unterdrückt wird (BG A) wie in der echten Tumor- oder Metastasenzelle. Der zweite Grund war, daß die Metastasen - als klinisch signifikantes Zeichen eines in Richtung Bösartigkeit fortschreitenden Krankheitsverlaufs - mehr Antigene bilden bzw. unterdrücken müßten und somit die Reaktionen intensiver ausfallen würden. Im Verlauf dieser Arbeit kann diese Vermutung zwar nicht in vollem Umfang bestätigt werden, dafür läßt sich aber eine gewisse Korrelation zwischen der Reaktivität der Tumore und Metastasen und ihrem Differenzierungsgrad bei allen 3 Antiseren feststellen.

Zur Sichtbarmachung der Antigen-Antikörper-Reaktionen wurde eine indirekte enzymkonjugierte Immunperoxidase-methode angewendet.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1 Material

Es wurden 23 Patienten mit Mundhöhlencarcinomen und Tumoren des Oropharynx mit regionären Lymphknotenmetastasen sowie 5 normale Plattenepithelien der gleichen Lokalisation aus dem Krankengut des Pathologischen Institutes der Universität München von 1974 - 1981 rein zufällig ausgewählt. Die routinemäßig in 10 %igem Formalin fixierten paraffineingebetteten kranken Gewebsstücke stammten in 38/46 Fällen (83 %) aus Neckdissection-Operationen.

Darunter befanden sich 7 Mundbödenkarzinome (mit 4 Zungengrundcarcinomen), 8 Zungencarcinome, 4 Tonsillencarcinome, 2 Lippencarcinome und 1 Carcinom des Harten Gaumens.

(Genaue Einteilung der Tumore nach Malignitätsgrad nach WHO, Alter und Geschlecht, pTN-Status, Lokalisation, Befund und Bewertung siehe Tabelle 1).

Die Tumore und ihre Lymphknotenmetastasen wurden hinsichtlich ihres Antigenverhaltens mit TPA-, CEA- und Blutgruppe-A-Antiserum mittels einer indirekten enzymkonjugierten Immunperoxidase-methode (2, 55) untersucht.

Mit dem Blutgruppe-A-Antiserum wurden nur die 9 Primärtumore und die dazugehörigen Lymphknotenmetastasen behandelt, deren Träger gesichert die Blutgruppe A besaßen.

Tabelle 1: Einteilung der Tumore nach Malignitätsgrad nach WHO, Alter und Geschlecht, pTN-Status, Lokalisation, Befund und Bewertung

Fall-Nr.	Malignitätsgrad nach WHO	Alter und Geschlecht	pTN-Status	Lokalisation	Befund	Bewertung			
						TPA	CEA	BG A	
PT	LK					PT / LK	PT / LK	PT / LK	
1	I	I 79 / w	pT ₁ pN ₁ pMx	Zungenrand re.	verhorntes Plattenep.-ca mit Exulcaration und tiefer Infiltration	+++	+++	+++	+++
2	II	II 30 / m	pT ₂ N ₁ pMx	Mundboden	verh. Plattenepithelca.	+	+++	+++	+++
3	I	I 70 / m	pT ₁ pN ₁ Mx	Zungenrand bds.	verh. Plattenepithelca.	+	+++	+++	+
4	III	III 75 / m	pT ₂ pN ₁ pMx	Tonsille li.	solides entdiff. Plattenepithelca., keine Verhornung, z.T. Übergangsepithel	+++	+++	++++	+++
5	II	II 61 / w	pT ₂ pN ₁ pMx	Zungengrund li.	ulceriertes, verhorntes Plattenepithelca	+	+	+/-	++
6	III	III 79 / m	pT ₂ pN ₁ pMx	Zungengrund re. Glandula submandibularis Zunge	verhorntes Plattenepithelca.	+++	+++	0	0 0 0
7	III	III 60 / m	pT ₂ pN ₁ pMx	Tonsille li.	gering diff., gering verhorntes Plattenep.-ca	+++	++	0	0 ++ +
8	II	II 40 / m	pT ₂ pN ₁ pMx	Tonsille re	hochdiff. verhorntes Plattenepithelca	+	++	++	++ + +/-
9	II	II 68 / m	pT ₃ pN ₂ pMx	Zunge re	gering verhorntes Plattenepithelcarcinom	+	+	+/-	++ + +/-
10	I	II 49 / m	pT ₃ pN ₁ pMx	Mundboden li	mäßig-hoch diff. verhorntes, ulceriertes Plattenepithelca	++	+	+	+/- + 0

Fall- Nr.	Malignitäts- grad nach WHO	Alter und Geschlecht	pTN-Status	Lokalisation	B e f u n d	Bewertung			
						TPA PT / LK	CEA PT / LK	BG A PT / LK	
11	II	II	56 / m	pT ₃ pN ₁ pMx	Zunge	verhorntes Plattenepi- thelca	0 0	+/-	+++
12	I	I	73 / w	pT ₃ pN ₁ pMx	Zunge	hochdiff., verhorntes Plattenepithelca	+	+	+++
13	I	I	55 / m	pT ₄ pN ₁ Mx	Mundboden	verhorntes Plattenep.-ca	++	++	+++
14	II	II	55 / m	pT ₂ pNpMx	Unterlippe re.	verhorntes Plattenep.-ca	0 0	+++	+++
15	II	I	65 / m	pT ₁ pN ₁ pMx	Zungenrand re	verhorntes Plattenep.-ca	+	++	+++
16	III	III	66 / m	pT ₄ pN ₁ pMx	Zungengrund	gering.diff.Plattenep.-ca	+++	+++	++
17	I	I	61 / w	pT ₂ pN ₁ pMx	Zungengrund	hochdiff. Plattenep.-ca	+	+	++
18	II	III	67 / m	pT ₁ pN ₁ pMx	Harter Gaumen	verhorntes Plattenepithelca	+/-	+++	++
19	III	II	68 / m	pT ₂ pN ₁ pMx	Zunge	Plattenepithelca	0	+/-	+
20	I	I	64 / m	pT ₂ pN ₁ pMx	Unterlippe	verhorntes hochdiff. Plattenepithelca	0	+/-	+/- II
21	II	III	55 / w	pT ₂ pN ₁ pMx	Mundboden	verhorntes Plattenep.-ca	0 0	+	0 0 0
22	II	III	63 / m	pT ₂ pN ₁ pMx	Tonsille li	mäßig diff., verhorntes Plattenepithelca	+/-	+/-	0 0 0
23	II	II	47 / m	pT ₂ pN ₁ pMx	Tonsille	mäßig diff., verhorntes Plattenepithelca	+/-	+++	+
									+++ +/- ++

Zeichenerklärung: +++ : sehr starke Reaktionen

++ : starke Reaktionen

+ : geringe Reaktionen

+/- : vereinzelte Reaktionen

0 : keine Reaktionen

PT = Primärtumore

LK = Lymphknotenmetastase

Tabelle 1.1 a : TPA: Vergleich der Reaktionsstärke in den Primärtumoren mit den dazugehörigen Lymphknotenmetastasen

	0	+/-	+	++	+++	
Primärtumore	5	3	8	2	5	gesamt: 23
	0	3	-	-	-	3
	+/-	2	1	-	-	3
Metastasen	+	-	-	5	1	6
	++	-	-	2	1	4
	+++	-	2	1	-	4
						gesamt: 23

Tabelle 1.1 b : CEA: Vergleich der Reaktionsstärke in den Primärtumoren mit den dazugehörigen Lymphknotenmetastasen

	0	+/-	+	++	+++	
Primärtumore	3	4	4	3	9	gesamt: 23
	0	3	-	1	-	4
	+/-	-	-	1	-	1
	+	-	1	-	-	1
Metastasen	++	-	2	-	3	7
	+++	-	1	2	-	7
						gesamt: 23

Tabelle 1.1 c : BG A: Vergleich der Reaktionsstärke in den Primärtumoren mit den dazugehörigen Lymphknotenmetastasen

	0	+/-	+	++	+++	
Primärtumore	3	2	3	1	0	gesamt: 9
Metastasen	0	3	-	1	-	4
	+/-	-	1	1	-	2
	+	-	-	1	-	2
	++	-	1	-	-	1
	+++	-	-	-	-	0
						gesamt: 9

2.2 Methode

Für eine indirekte enzymkonjugierte Immunperoxidase-methode (s. Abb. 2) wurden die ca. 3 - 4 µm dicken Gewebsschnitte bei 50 - 60°C über Nacht gut getrocknet, damit sie bei der nachfolgenden immunhistochemischen Behandlung nicht von den Objektträgern abschwimmen. Anschließend wurden die Schnitte routinemäßig in Xylol und der absteigenden Alkoholreihe entparaffiniert.

Zur Blockierung der endogenen Peroxidase wurden die Präparate zunächst 5 Minuten lang in frisch angesetztem 7,5 % Wasserstoffsupper-

oxid, danach ebenso lange in 2,28 % Perjodsäure und anschließend für 2 Minuten in frisch angesetzter Natriumborhydridlösung inkubiert (14, 36, 55, 58). Die Substanzen wurden in destilliertem Wasser gelöst. Zwischen den einzelnen Schritten wurde jeweils mit Leitungswasser ca. 5 Minuten gründlich gespült.

Um eine unspezifische Hintergrundreaktion zu vermeiden, wurden alle Präparate mit normalem Ziegenserum (Normal goat serum der Firma Nordic Immunological Laboratories, Tilburg, Niederlande) in einer Verdünnung von 1:10 mit PBS-Puffer 5 Minuten lang behandelt (14).

Als nächster Schritt folgte die Behandlung mit den spezifischen Antiseren:

1. Rabbit anti Tissue Polyepitide Antigen (TPA) LE 19/82 820 429 gelöst, von Björklund/Schweden. Eine Verdünnung war nicht notwendig.
2. Anti-CEA (Carcinoembryonic Antigen) der Firma Dako-Immunoglobulins, Kopenhagen, Dänemark (Deutsche Vertretung: Böhringer Ingelheim Diagnostica GmbH, Garching/München). Dieses Serum wurde von Professor Lamerz, Klinikum Großhadern/München mittels eines lyophilisierten Lungenextraktes von unspezifischen kreuzreagierenden Antigenen NCA (non specific crossreacting antigens) gereinigt (69).
Es wurde eine Verdünnung von 1:400 benutzt.
3. Anti-A (Rabbit) der Firma Chemobiomed LTD., Edmonton, Alberta, Canada. Hierbei erwies sich eine Verdünnung von 1:200 als am geeignetsten.

Die Schnitte wurden mit den entsprechenden Antiseren 15 Minuten lang beschichtet. Diese Antiseren enthalten Kaninchenantikörper (entspricht dem 1. Antikörper: Kaninchen JgG s. Abb. 2) gegen bestimmte Antigene (hier: TPA, CEA, Blutgruppe A).

Anschließend wurden alle Präparate gründlich mit 1 % mittels PBS-Puffer verdünnter Brijlösung gespült und 15 Minuten lang mit einem weiteren Antiserum inkubiert. Dabei handelte es sich um Peroxidase markierte Antikörper einer Ziege gegen Kaninchen JgG der Firma Nordic Immunological Laboratories, Tilburg/Niederlande (entspricht dem 2. Antikörper: Ziege anti Kaninchen JgG markiert mit Peroxidase s. Abb. 2). Es wurde eine Verdünnung von 1:500 verwendet. Die Antiseren wurden mit PBS-Puffer verdünnt.

Nach Spülung der Präparate mit 1 % Brij-Lösung wurde das Reaktionsprodukt mittels einer Farblösung sichtbar gemacht. Dazu wurde 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) der Firma Sigma Chemie GmbH, Neubiberg/München mit Michaelispuffer pH 7,4, 30 % Wasserstoffsuperoxid und destilliertem Wasser angesetzt und die Schnitte 30 Minuten lang inkubiert.

Die durch die Peroxidase katalysierte Oxidation von AEC durch Wasserstoffsuperoxid polymerisiert zu einem stabilen Farbkomplex und haftet rot an den Zellen (34, 70).

Nachdem die Präparate mit Leitungswasser gut gespült worden waren, wurden sie mit Meyer's Hämalaun gegengefärbt.

Zur verlässlichen Darstellung der Tissue Polyptide Antigene erfolgte, standardisiert von Nathrath, W., Pathologisches Institut der Universität München, eine Vorbehandlung mit 0,1 % in PBS-Puffer gelöster Pronase Typ VII der Firma Sigma Chemie GmbH, Neubiberg/München. Die Inkubation erfolgte 15 Minuten lang bei Raumtemperatur. Das TPA-Antiserum wurde vor Gebrauch bei 37°C 30 Minuten lang erwärmt.

Eine enzymatische Vorbehandlung mittels Pronase erwies sich sowohl für das CEA- als auch für das Blutgruppe-A-Antiserum als nicht notwendig.

Die Präparate wurden mit Kaisers Glyceringelatine eingedeckt und mit einem gängigen Lichtmikroskop beurteilt.

Abb. 2 : Schematische Darstellung einer indirekten enzymkonjugierten
Immunperoxidasemethode



3. ERGEBNISSE

Die Tumore und Metastasen wurden zunächst unter folgenden Gesichtspunkten ausgewertet (s. Tabelle 1 und 1.1 a - c):

Bei intensiven Reaktionen der meisten malignen Zellen wurde ein sehr gut, das entspricht 3fach positiv (+++), bei geringerer Intensität ein gut, das entspricht 2fach positiv (++) gegeben. Bei schwacher Anfärbung weniger Tumorzellen fiel die Bewertung als gering oder 1fach positiv aus (+). Reagierten nur einzelne, wenige Zellen, so wurde dies als vereinzelt, entspricht +/- und bei keiner Reaktion mit negativ, entspricht 0, bewertet.

Nach einem anderen Bewertungsmodus (s. Tabelle 1.2 a-f) wurden die unterschiedlichen Zellreaktionen der einzelnen Tumore bzw. der Metastasen prozentual von negativ (0), gering (+), gut (++) bis sehr gut (+++) eingestuft und dann nach bestimmten Kriterien (s. Tabelle 1.2) eine Gesamtwertung gegeben. Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zu dem ersten Bewertungsschema (s. Tabelle 1.2.1 - 1.2.3). In diese Tabelle 1.2 wurde außerdem noch aufgenommen, welche Zellen (z.B. Randzellen, Intermediärzellen) wie intensiv reagiert haben (s. auch Tabelle 8), ebenso eventuelle Besonderheiten der Tumore (z.B. Nekrosen, Zysten usw.).

Die Reaktionsintensität der einzelnen Antiseren bezüglich des Malignitätsgrades nach WHO, des Patientenalters und des pTN-Status wurde nach den Ergebnissen des ersten Auswertungsmodus erstellt.

Zur Terminologie von Tabelle 1.2:

diffus : im Tumor zerstreut

homogene Anfärbung : die Zelle ist gleichmäßig angefärbt,
s. Abb. 5, 6

kondensiert, netzig : die Zellen sind vorwiegend am Rand angefärbt,
wodurch sich die Antigenverteilung in einem
Tumorverband wie ein Netz darstellt, s. Abb. 14, 15

TPA : Kriterien für die Gesamtbewertung

- Kriterien für +++ : mindestens 50 % ++ und +++, Rest + und 0
 Kriterien für ++ : mindestens 10 % ++ und +++, höchstens 40 % 0, Rest +
 Kriterien für + : bis 80 % 0, Rest +, ++, +++
 Kriterien für 0 : mindestens 80 % 0, Rest +, keine ++ oder +++
 Bemerkung : Im normalen Plattenepithel sind die Oberflächenzellen immer negativ.

Tabelle 1.2 a Blatt 1 : TPA-Primärtumore

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen			Gesamt-bewertung	Bemerkungen
	+	++	+++	0	
1	40 im Tu diffus u. Intermediärzellen, Cytoplasma homogen	20 im Tu diffus und tu-medial, Cytoplasma homogen	30 im Tu diffus und tu-randständig. im Cytoplasma Verdichtungen	10 zentrale Verhornung und Nekrosen	+++ im normalen Plattenepithel: Basalzellen ++, herdförmig; Basalzellen +, randständige Reaktionen
2	70 Intermediärzellen, Cytoplasma homogen	5 Intermediärzellen, Cytoplasma homogen	10 intermediär und tu-zentral, im Cytoplasma Verdichtungen	15 Randzellen, geringe Verhornung	+ normales Plattenepithel: Basalzellen 0, Intermediärzellen herdförmig ++, homogen. Cytoplasma
3	85 Intermediärzellen, Cytoplasma homogen	5 Intermediärzellen, Cytoplasma homogen	-	10 Randzellen, geringe Verhornung und Nekrose	+ normales Plattenepithel fehlt

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen			Gesamt-Bewertung	Bemerkungen
	+	++	+++	0	
4	15 Netzbildung durch Zellrandkondensation	40 Netzbildung durch Zellrandkondensation	20 Netzbildung durch Zellrandkondensation	25 im Tu homogen verteilt, keine Zonen	+++ normales Plattenepithel: Basalzellen: 0, Stachelzellen: 0, im Tu: große negative und große positive Areale nebeneinander
5	50 Intermediärzellen, Cytoplasma homogen	20 Intermediärzellen, Cytoplasma homogen	15 zentrale Zellen und einzelne Randzellen	15 Randzellen und Nekrose	++ normales Plattenepithel: Basalzellen: 0 Stachelzellen +, herdförmig
6	10 Netzbildung und homogene Anfärbung	10 Netzbildung und homogene Anfärbung	60 Netzbildung und homogene Anfärbung, einz. Zellen mit Verdichtung; zahlr. zentrale Nester	20 Nekrose	+++ normales Plattenepithel: negativ
7	10 Netzbildung Randkondensation	40 Netzbildung Randkondensation	40 Netzbildung Randkondensation	10 Nekrose	+++ normales Plattenepithel: Basalzellen 0, Stachelzellen ++, herdförmig, Tu: homogene Netzstrukt.
8	20 Tumormitte homogen	10 einzelne Netze und homogen	-	70 Tumorrandzellen, wenig Nekrose	normales Plattenepithel: Basalzellen 0, Stachelzellen ++, homogen

Tabelle 1.2 a Blatt 3

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und				Gesamt-bewertung	Bemerkungen
	+	++	+++	0		
9	40 intermediär und zentral homogene Anfärbung	-	-	60 Randzellen, + teilw. Inter- mediärzellen	0	normales Plattenepithel: Basalzellen 0, Stachelzellen 0
10	60 vereinzelt Rand- zellen, Inter- mediärzellen homogen	5 einzelne Randzellen und Intermediär- zellen, kondensiert	-	35 vorwiegend Randzellen	+	kein normales Platten- epithel
11	50 Intermediär- zellen homogen	-	-	50 vorwiegend Randzellen, + teilw. Intermediär- zellen	+	normales Plattenepithel: Basalzellen: 0, Stachel- zellen vereinzelt ++
12	70 teilw. Randzellen vorwiegend Inter- mediärzellen, homogen	-	-	30 Randzellen	+	normales Plattenepithel: Basalzellen: 0, Stachel- zellen +, homogen
13	50 Intermediärzellen homogen	20 Intermediärzellen, vereinzelt Rand- zellen, homogen	-	30 vorwiegend Randz., teil- weise Inter- mediärzellen	++	kein normales Platten- epithel

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen	+	++	+++	0	Gesamt- Bewertung	Bemerkungen
14	20 Intermediärzellen homogen	-	-	-	80 vorwiegend Randzellen u. Intermediär- zellen	0	normales Plattenepithel Basalzellen: 0 Stachelzellen: + homogen
15	45 Intermediärzellen, homogen	5 vereinzelt Inter- mediärzellen, kondensiert	-	-	50 haupt. Rand- zellen, ver- einzelt Inter- mediärzellen	+	normales Plattenepithel Basalzellen: 0 Stachelzellen: + homogen
16	20 Intermediär- und Randzellen vor- wiegend netzfö- mig, teilweise homogen	40 Intermediär- und Randzellen vor- wiegend netzig, teilweise homo- gen	20 Intermediär- und Randzellen, vor- wiegend netzig, teilweise homo- gen	-	20 Randzellen und Inter- mediärzellen	+++	kein normales Platten- epithel
17	70 vorwiegend Inter- mediärzellen, ver- einzelt Randzellen homogen	-	-	-	30 vorwiegend Randzellen	+	normales Plattenepithel Basalzellen: 0 Stachelzellen: + homogen

Tabelle 1.2 a Blatt 5

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen		++	+++	0	Gesamt-Bewertung	Bemerkungen
18	65 vorwiegend Intermediärzellen, homogen	5 Intermediärzellen vorwiegend homogen, vereinzelt kondensiert	++	-	30 vorwiegend Randzellen	+	normales Plattenepithel Basalzellen: 0 Stachelzellen meist +, teilweise ++, homogen
19	-	-	-	-	100 alle Zellen	0	kein normales Plattenepithel
20	-	-	-	-	100 alle Zellen	0	kein normales Plattenepithel
21	-	-	-	-	100 alle Zellen	0	kein normales Plattenepithel
22	5 Intermediärzellen netzförmig	20 Intermediärzellen netzförmig	10 Intermediärzellen netzförmig	-	65 vorwiegend Randzellen und Intermediärzellen	+	normales Plattenepithel Basalzellen: 0 Stachelzellen: + homogen
23	10 Intermediärzellen und Randzellen, meist homogen	10 Intermediärzellen und Randzellen netzförmig kondensiert	-	-	80 restl. Zellen vorwiegend Entdifferenzierte	+	kein normales Plattenepithel

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen			+	++	+++	0	Gesamt-bewertung	Bemerkungen
1	30 im Tumor intermediär, homogene Anfärbung	30 tumorintermediär, homogen	20 tumorintermediär, homogen	++	+++		20 Verhornung	+++	zystische Erweiterungen neigen zu Nekrosenbildung
2	75 Intermediärzellen Cytoplasma homogen	10 Intermediärzellen homogen	5 Intermediärzellen homogen				10 Verhornung Randzellen	++	zystische Erweiterungen
3	30 Intermediärzellen homogen	30 Intermediärzellen homogen	20 Tu Randzellen und Intermediärzellen, einzelne Zellen in der Nekrose				20 Randzellen, Nekrose und Verhornung	+++	Zystenbildung
4	30 Netzbildung durch Zellrandverdichtung	30 Netzbildung durch Zellrandkondensation	30 einzelne Zellen in Nekrose, infiltrierende Zellen, Randzellen netzartig				10 Nekrose	+++	wie Primärtumor, insges. aber randbetonter mit einzelnen +++fach pos. infiltrierenden Zellen und Zellen in Nekrose
5	50 Intermediärzellen homogen	10 Intermediärzellen homogen	10 einzelne, teilw. in Gruppen liegende Zellen, kondensiert (Ringbildung) teilw. homogen				30 Nekrose Verhornung	++	

Tabelle 1.2 b Blatt 2

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen		Gesamt-bewertung		Bemerkungen
	+	++	+++	0	
6	5 Netzbildung	5 Netzbildung	60 Netzbildung	30 meist Nekrose	+++
7	10 Netzbildung	60 Netzbildung	20 Netzbildung	10 Nekrose	+++ Zellen mit aufgelockerter Netzbildung als Primärtumor, Zystenbildung
8	30 Tumormitte, homogen	30 Tumormitte, homogen	5 Netzbildung, homogene Anfärbung u. Kondensation	35 Randzellen, meist Nekrose	++
9	45 Intermediärzellen, kondensiert und homogen	5 vereinzelt Randzellen, Intermediärzellen kondensiert und homogen	-	50 vorwiegend Nekrose, Randzellen	+
10	20 Intermediärzellen, vereinzelt Randzellen, homogen	-	-	80 Randzellen	+
11	35 vereinzelt Zellen kondensiert, netzförmig	-	-	65 Randzellen und Intermediärzellen	+
					zahlreiche Zysten

Tabelle 1.2 b Blatt 3

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen	++	++	0	Gesamt-Bewertung	Bemerkungen
12	80 vorwiegend Intermediärzellen, teilw. Randzellen, homogene Anfärbung	-	-	20 Randzellen und Intermediärzellen	+	Zysten
13	70 vorwiegend Intermediärzellen, vereinzelt Randzellen, homogen	10 Intermediärzellen, teilw. Randzellen, Anfärbung homogen	-	20 Randzellen und Intermediärzellen	++	Zysten
14	30 Intermediärzellen homogen	-	-	70 vorwiegend Randzellen, vereinz. Intermediärz.	+	starke Zystenbildung
15	50 Intermediärzellen, vereinzelt Randzellen, homogen	5 Intermediärzellen, kondensiert	5 vereinzelt in der Nekrose homogen	40 vorwiegend Randzellen und Intermediärzellen	++	
16	20 Intermediärzellen, kondensiert und homogen, vereinzelt Randzellen	20 Intermediärzellen, kondensiert und homogen, vereinzelt Randzellen	-	60 vorwiegend Randzellen und Intermediärzellen	+	Zysten, Nekrose

Tabelle 1.2 b Blatt 4

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen	++	+++	Gesamt-Bewertung	Bemerkungen
17	75 Intermediärzellen, vorwiegend homogen	5 Intermediärzellen, vorwiegend netzig kondensiert, teilweise homogen	-	20 Randzellen	+
18	5 Intermediärzellen, Randzellen, netzig	60 vorwiegend Intermediärzellen, teilweise Randzellen, netzförmig	30 vorwiegend Intermediärzellen, teilweise Randzellen, netzförmig	5 Intermediärzellen und Randzellen	+++
19	20 Intermediärzellen, homogen	5 Intermediärzellen, homogen	-	75 Randzellen u. Intermediärzellen	+
20	5 Intermediärzellen, homogen	-	-	95 restliche Zellen	0 Zysten und Nekrosen
21	-	-	-	100 alle Zellen	0
22	5 Intermediärzellen, netzförmig	5 Intermediärzellen, netzförmig	-	90 restliche Zellen	+
23	20 Intermediärzellen, vorwiegend homogen, teilw. kondensiert	40 vorwiegend Intermediärzellen, homogen, netzig kondensiert	30 vorwiegend Intermediärzellen, homogen, netzig kondensiert	10 Intermediärzellen u. Randzellen	+++ Zysten

Tab. 1.2.1

Vergleich der Ergebnisse der ersten und zweiten Auswertung

TPA-Primärtumore

Ergebnis nach 1. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	5
++	2
+	8
+/-	3
0	5
gesamt	23

Ergebnis nach 2. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	5
++	2
+	12
0	4
gesamt	23

TPA-Lymphknotenmetastasen

Ergebnis nach 1. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	7
++	4
+	6
+/-	3
0	3
gesamt	23

Ergebnis nach 2. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	7
++	5
+	9
0	2
gesamt	23

CEA : Kriterien für die Gesamtbewertung

- Kriterien für +++ : mindestens 35 % ++ und +++, höchstens 25 % 0. Bei mehr als 35 % ++ und +++ auch mehr als 25 % 0.
Kriterien für ++ : mindestens 10 % ++ und +++. Rest + und 0.
Kriterien für + : mindestens 15 % und + und ++ oder vorwiegend + ohne oder nur vereinzelt ++ und +++.
Kriterien für 0 : mindestens 90 % 0, Rest +.
Bemerkung : Die Basalzellen des normalen Plattenepithels reagieren, bis auf eine Ausnahme (s. Tabelle) nicht mit dem CEA-Antiserum.

Tabelle 1.2 c Blatt 1 : CEA-Primärtumore

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen	Gesamt-bewertung	Bemerkungen
	++	0	
1	40 vorwiegend Intermediärzellen, wenige Randzellen, homogen	5 zentral und intermediär netzig und homogen	25 Randzellen
		+++	normales Plattenepithel Stachelzellen: ++ Oberfläche: ++ homogen; Tu o. Nekrose
2	40 Intermediärzellen, homogen	25 zentral und intermediär, homogen mit Randbetonung	25 Randzellen
		+++	normales Plattenepithel Stachelzellen: + Oberfläche: + fleckförmig u. homogen
3	30 vorwiegend intermediär, einige Randzellen homogen	20 Intermediärzellen, homogen	20 Randzellen
		+++	kein normales Plattenepithel

Tabelle 1.2 c Blatt 2

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen		Gesamt-bewertung		Bemerkungen
	+	++	+++	0	
4	20 diffus im Tu, netzig	40 diffus im Tu, vorwiegend Netz	25 diffus und rand- ständige Zellen, vorwiegend Netz	15 diffus im TU	+++ normales Plattenepithel Stachelzellen: ++ Oberfläche: +++ homogen
5	20 Intermediärzellen, homogen	5 zentral homogen	-	75 Randzellen u. Intermediär- zellen	+ normales Plattenepithel Stachelzellen: + Oberfläche: ++ homogen
6	-	-	-	100	0 kein normales Plattenep.
7	10 zentral homogen	-	-	90 restliche Zellen	normales Plattenepithel Stachelzellen: ++ u. +++ Oberfläche: +++ homogen
8	35 Intermediärzellen, homogen	10 zentral und inter- mediär, homogen	5 zentral homogen	50 Randzellen u. einige Inter- mediärzellen	+++ normales Plattenepithel Stachelzellen: + u. +++ Oberfläche: ++ u. +++ homogen
9	15 Intermediärzellen, homogen	5 zentral homogen	-	80 Randzellen u. diffus	+ normales Plattenepithel Stachelzellen: + Oberfläche: +++ homogen

Tabelle 1.2 c Blatt 3

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen			Gesamt-Bewertung		Bemerkungen
	+	++	+++	0		
10	40 Intermediärzellen, homogen	5 Intermediärzellen, homogen	5 zentral homogen und netzig, kon- densiert	50 Randzellen	+	kein normales Platten- epithel
11	30 Intermediärzellen, homogen	-	5 zentral, kondensiert	65 Intermediär- u. Randzellen	+	normales Plattenepithel Stachelzellen: + Oberfläche: +++ homogen
12	35 Intermediärzellen, homogen	35 Intermediärzellen, homogen	10 zentral, kondensiert	20 Randzellen	+++	normales Plattenepithel Stachelzellen: + u. +++ Oberfläche: +++ homogen
13	20 Intermediärzellen, homogen	30 Intermediärzellen, homogen	20 intermediär und zentral, vereinz. diffus u. rand- ständig, kondensiert	30 Randzellen	+++	normales Plattenepithel Stachelzellen: ++ Oberfläche: +++ homogen
14	20 Randzellen	20 diffus	29 zentral	40 Randzellen	+++	normales Plattenepithel Stachelzellen: + u. ++ Oberfläche: ++, herd- förmig, homogen

Tabelle 1.2 c Blatt 4

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen			Gesamt-bewertung	Bemerkungen
	+	++	+++	0	
15	10 intermediär und diffus	20 intermediär und diffus	30 zentral, kondensiert	+++ 40 vorwiegend Randzellen, einige Inter- mediärzellen	normales Plattenepithel Stachelzellen: + u. +++ Oberfläche: ++ und +++ homogen
16	5 diffus, homogene Anfärbung	5 in und um nekrot. Bezirke u. vereinz., homogen	15 in und um nekrot. Bezirke u. vereinz., homogen	++ 75 diffus	normales Plattenepithel Stachelzellen: +++ Oberfläche: ++, homogen Flimmerep. apikal +
17	35 intermediär und diffus, homogen	5 diffus und rand- ständig, homogen	15 diffus und rand- ständig, homogen	++ 45 Randzellen und diffus	normales Plattenepithel Stachelzellen: 0 Oberfläche: ++ homogen
18	30 vorwiegend Rand- zellen, homogen	50 diffus	10 diffus	+++ 10 Randzellen, Hornperlen	normales Plattenepithel Stachelzellen: +++, homogen, Oberfläche: 0 Basalzellen vorwiegend 0, vereinz. + !
19	60 diffus, homogen	10 diffus, homogen	-	+ 30 diffus	normales Plattenepithel Stachelzellen: + Oberfläche +++ homogen Tu sehr ungeordnet

Tabelle 1.2 c Blatt 5

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen			Gesamt-bewertung	Bemerkungen
	+	++	+++	0	
20	10 zentral, homogen	5 zentral, homogen	5 Nekrose, vereinz. Zellen, gelegent- lich zentral, homogen	80 in allen Schichten	+ kein normales Platten- epithel
21	30 Intermediärzellen und Hornperlen, homogen	20 Intermediärzellen und Hornperlen, homogen	-	50 Randzellen, Nekrose, vereinz. Hornperlen, Intermediär- zellen	+ normales Plattenepithel Stachelzellen: +, homogen Oberfläche: 0
22	-	-	-	100	normales Plattenepithel Stachelzellen: 0 Oberfläche: +++
23	-	5 Hornperlen und zentral, homogen	10 Hornperlen und zentral, kondensiert	85 restliche Zellen	+ kein normales Platten- epithel

Tabelle 1.2 d Blatt 1 : CEA-Lymphknotenmetastasen

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen				Gesamt-bewertung	Bemerkungen
	+	++	+++	0		
1	40 vorwiegend Randzellen, Intermediärzellen, homogen	30 Randzellen und zentral, homogen	5 intermediär und zentral homogen	25 Randzellen	+++	keine Nekrose
2	50 intermediär und zentral, homogen	10 zentral, homogen	5 zentral, homogen mit Randbetonung	35 Randzellen	+++	
3	30 wenige Randzellen, Intermediärzellen, homogen	30 Intermediärzellen, homogen	20 zentral und intermediär, homogen und kondensiert	20 Randzellen	+++	viel Nekrose
4	25 diffus, homogen	40 im Tu außen und innen	15 kondensiert und homogen außen und innen	20 diffus und randständig	+++	
5	70 intermediär, homogen	5 zentral, kondensiert	5 zentral, kondensiert	20 Randzellen	++	
6	80 im Tu diffus	-	-	20 diffus	+	

Tabelle 1.2 d Blatt 2

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen			Gesamt-bewertung	Bemerkungen
	+	++	+++	0	
7	-	-	-	100	0
8	20 Intermediärzellen, homogen	15 zentral und intermediär, homogen	5 zentral und intermediär, homogen	60 Randzellen und diffus	++
9	-	10 zentral, homogen und kondensiert	-	90 alle Schichten	+
10	10 zentral und intermediär, homogen	-	-	90 Randzellen	0 Nekrose und Zysten
11	30 zentral und intermediär, homogen	25 diffus, kondensiert	15 diffus kondensiert	30 Rand und Intermediärzellen	+++
12	40 Intermediärzellen, homogen	20 intermediär und zentral, homogen	15 intermediär und zentral, kondensiert	25 Randzellen	+++
13	5 vorwiegend Randzellen, homogen	25 diffus, homogen	60 diffus, homogen	10 Randzellen	+++

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen			Gesamt-bewertung		Bemerkungen
	+	++	+++	0		
14	20 intermediär, homogen	20 einzeln im Rand homogen	20 zentral um Horn- perlen, homogen	40 vorwiegend Rand- zellen, einige Intermediärzellen	++	Zysten mit Nekro- sen vereinzelt +++
15	15 diffus und inter- mediär, homogen	20 diffus, homogen	10 diffus, vereinz. randständig, kon- densiert	55 diffus und rand- ständig	++	Nekrose mit ver- einzelten ++ Zellen
16	10 diffus, homogen	5 diffus, homogen	20 in und um Nekrose	65 diffus	++	mehr Nekrose als im Primärtumor
17	40 Intermediärzellen, homogen	10 Intermediärzellen, homogen	20 alle Schichten, Anfärbung diffus, vereinzelt netzig in Hornperlen	30 Randzellen	++	
18	15 diffus, homogen	5 diffus, homogen	25 diffus, herdförmig, homogen	55 diffus	++	Zysten
19	20 Intermediärzellen, homogen	40 Intermediärzellen, homogen	25 zentral um Horn- perlen	15 Horn	+++	Tu mehr geordnet als im Primärtumor

Tabelle 1.2 d Blatt 4

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen			Gesamt-bewertung		Bemerkungen
	+	++	+++		0	
20	10 Intermediärzellen, homogen	5 Intermediärzellen, homogen	5 zentral, netzig kondensiert	80 in allen Schichten	+	Zysten nekrotisch
21	-	10 Zystensaum, homogen	5 Zystensaum, homogen	85	+	keine Hornperlen, fingerförmige Anfärbung d. Tu
22	-	-	-	100	0	Nekrose
23	30 Intermediärzellen, homogen	50 diffus und intermediär, homogen	15 diffus, netzig und homogen	5 Intermediärzellen, keine Randzellen	+++	

Tab. 1.2.2

Vergleich der Ergebnisse der ersten und zweiten Auswertung

CEA-Primärtumore

Ergebnis nach 1. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	9
++	3
+	4
+/-	4
0	3

gesamt 23

Ergebnis nach 2. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	9
++	3
+	8
0	3

gesamt 23

CEA-Lymphknotenmetastasen

Ergebnis nach 1. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	10
++	7
+	1
+/-	1
0	4

gesamt 23

Ergebnis nach 2. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	9
++	7
+	4
0	3

gesamt 23

Bewertungskriterien für Blutgruppe A: Kriterien für die Gesamtbewertung

Kriterien für ++ : mindestens 40 % +

Kriterien für + : mindestens 5 % +, Rest 0 oder vereinzelt ++ oder +++

Kriterien für 0 : 100 % 0

Bemerkung : Beim normalen Plattenepithel waren die Basalzellen immer negativ.

Tabelle 1.2 e Blatt 1 : Blutgruppe A - Primärtumore

Fall- Nr.	+ Intermediärzellen, homogene Anfärbung	++ in den Zellen	+++ in Tumor und	0	Gesamt- bewertung	Bemerkungen
3	65 Intermediärzellen, homogene Anfärbung	5 Intermediärzellen, homogene Anfärbung	-	30 Randzellen	++	normales Platten- epithel: keine Reaktion
6	-	-	-	100	0	normales Platten- epithel: keine Reaktion
7	40 zentral und inter- mediär, homogen	-	-	60 Randzellen	++	normales Platten- epithel: ++ Stachelzellen: ++ Oberfläche: ++ homogen

Tabelle 1.2 e Blatt 2

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen			Gesamt-bewertung	Bemerkungen
	+	++	+++	0	
8	5 Intermediärzellen, kondensiert	-	-	95 Randzellen u. diffus	normales Plattenep.: Stachelzellen: + Oberfläche: ++ homogen
9	-	-	-	100	normales Plattenep.: Stachelzellen: + Oberfläche: ++ homogen
10	5 zentrale Zellen, homogen	-	-	95 Intermediär- und Randzellen	normales Plattenep.: keine Reaktion
21	-	-	-	100	normales Plattenep.: Stachelzellen +, homogen
22	-	-	-	100	normales Plattenep.: keine Reaktion
23	10 Intermediärzellen, homogen	15 Intermediärzellen, kondensiert	5 Intermediärzellen kondensiert	70 Intermediär- zellen und Randzellen	normales Plattenep.: Stachelzellen: + Oberfläche ++, homogen

Tabelle 1.2 f : Blutgruppe A - Lymphknotenmetastasen

Fall-Nr.	prozentuale Bewertung mit Lokalisationsangabe im Tumor und in den Zellen				Gesamt-Bewertung	Bemerkungen
	+	++	+++	0		
3	20 zentral und intermediär, homogene Anfärbung	-	-	80	+	viel Nekrose
6	-	-	-	100	0	
7	15 diffus, einige Netze	5 im Tu diffus, homogene Anfärbung	-	80 diffus	+	
8	-	-	-	100	0	
9	5 zentrale Zellen, netzig kondens.	-	-	95	+	
10	-	-	-	100	0	
21	-	-	-	100	0	
22	-	-	-	100	0	
23	60 diffus, randständig und intermediär, homogene Anfärbung	-	-	40 zentral und randständig	++	

Tabelle 1.2.3

Vergleich der Ergebnisse der ersten und zweiten Auswertung

Blutgruppe A - Primärtumore

Ergebnis nach 1. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	0
++	1
+	3
+/-	2
0	3

gesamt 9

Ergebnis nach 2. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	0
++	2
+	3
0	4

gesamt 9

Blutgruppe A - Lymphknotenmetastasen

Ergebnis nach 1. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	0
++	1
+	2
+/-	2
0	4

gesamt 9

Ergebnis nach 2. Auswertung

Bewertung	Anzahl
+++	0
++	1
+	3
0	5

gesamt 9

Die Reaktionsintensität der einzelnen Antiseren soll nun nach dem qualitativ-quantitativen Bewertungsmodus (s. Tab. 2 - 7) unter folgenden Kriterien dargestellt werden:

1. in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO
2. in Beziehung zum Alter
3. in Beziehung zum pTN-Status

Das Durchschnittsalter der Patienten, deren Carcinome und Metastasen mit TPA- und CEA-Antiseren behandelt wurden, lag bei 61 Jahren, das derjenigen für die Blutgruppenuntersuchung bei 59 Jahren. Ihrem Alter entsprechend wurden die Kranken in die Gruppe über bzw. unter dem Durchschnittsalter eingeteilt.

Gemäß der TNM-Klassifikation maligner Tumore von 1979 (79) wurden die Stadiengruppen pT1pN1Mx, pT2pN1Mx und pT3N1Mx zu Stadium III, hier Gruppe 1, die Stadiengruppen pT3pN2Mx und pT4pN1Mx zu Stadium IV, hier Gruppe 2 zusammengefaßt.

Auf eine geschlechtsspezifische Auswertung der Fälle wurde verzichtet, da unter den vorhandenen Tumoren und Metastasen nur 5 (22 %) von weiblichen Patienten sind.

Da 21/23 (91 %) der untersuchten Fälle verhornte Plattenepithelcarcinome unterschiedlicher Lokalisation sind (6 Mundböden, davon 3 Zungengrund, 8 Zungen, 3 Tonsillen, 2 Lippen und 1 Harter Gaumen) und nur 2/3 (9 %) keine Verhornung zeigen (1 Übergangsepithel-Typ bei einem Tonsillencarcinom, ein Adenocarcinom bei der Glandula submandibularis) wird auf eine Reaktionsbewertung in Beziehung zu Lokalisation und Befund verzichtet.

Tabelle 2 : TPA-Primärtumore

Bewertung	gesamt horizontal	Malignitätsgrad nach WHO		Alter		pTN-Status	
		I	II	≤ 61	> 61	Gruppe 1 Stadium III	Gruppe 2 Stadium IV
+++	5	1		4	1	4	1
++	2	2			2	1	1
+	8	3	5	4	4	7	1
+ —	3		3	1	2	3	
0	5	1	3	1	3	2	5
gesamt horizontal	23	7	11	5	11	12	3

3.2.1 TPA-Primärtumore

3.2.1.1 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO

I. Beschreibung (horizontal)

- 1.1 4/5 (80 %) der 3fach positiven Carcinome sind gering differenziert, 1/5 (20 %) sind hoch differenziert.

I. Aussage:

80 % der 3fach positiven Carcinome sind gering differenziert.

- 1.2 2/2 (100 %) der 2fach positiven Carcinome sind hoch differenziert.
3/3 (100 %) der vereinzelt positiven Carcinome sind mäßig differenziert.

- 1.3 3/8 (37,5 %) der 1fach positiven Carcinome sind hoch differenziert, 5/8 (62,5 %) sind mäßig differenziert.

II. Aussage:

62,5 % der gering reagierenden Carcinome, alle vereinzelt reagierenden und 60 % der nicht reagierenden Carcinome sind mäßig differenziert.

- 1.4 1/5 (20 %) der Carcinome ohne Reaktion sind hoch und genauso viele gering differenziert, während 3/5 (60 %) mäßig differenziert sind.

- 1.5 4/7 (57 %) der gut und sehr gut reagierenden Carcinome sind gering und 3/7 (43 %) hoch differenziert.

III. Aussage:

69 % der gering bis nicht reagierenden Carcinome sind mäßig differenziert.

- 1.6 11/16 (69 %) der gering bis nicht reagierenden Carcinome sind mäßig differenziert, 4/16 (25 %) hoch und 1/16 (6 %) gering.

2. Beschreibung (vertikal)

- 2.1 Die 7 hoch differenzierten Carcinome sind folgendermaßen verteilt: 1/7 (14 %) sind jeweils 3fach und gar nicht positiv. 2/7 (29 %) sind zweifach und 3/7 (43 %) sind 1fach positiv.

- 2.2 Von den 11 mäßig differenzierten Carcinomen reagieren 5/11 (45 %) 1fach, 3/11 (27 %) jeweils vereinzelt und gar nicht.

IV. Aussage:

80 % der gering differenzierten Carcinome sind 3fach positiv.

- 2.3 4/5 (80 %) der gering differenzierten Carcinome reagieren sehr gut, 1/5 (20 %) gar nicht.

V. Aussage:

100 % der mäßig differenzierten Carcinome reagieren gering bis gar nicht.

- 2.4 11/11 (100 %) der mäßig differenzierten Carcinome reagieren gering bis gar nicht.

Zusammenfassung:

80 % der mit TPA sehr gut reagierenden Carcinome sind gering differenziert, 80 % der gering differenzierten sind 3fach positiv. Alle (100 %) mäßig differenzierten Carcinome reagieren gering bis gar nicht.

69 % der gering bis gar nicht reagierenden Carcinome sind mäßig differenziert. Die hoch differenzierten Carcinome sind in ihrem Reaktionsverhalten ziemlich gleich verteilt.

Somit tendiert die Reaktionsintensität in die gleiche Richtung wie der Malignitätsgrad: d.h. also: Je weniger die Tumorzellen differenziert sind (z.B. Malignitätsgrad III), desto besser färben sie sich an.

3.2.1.2 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Alter

1. Beschreibung (horizontal)

- 1.1 4/5 (80 %) der Patienten mit 3fach positiven Carcinomen sind über 61 Jahre alt, 1/5 (20 %) ist unter 61 Jahre.

I. Aussage:

80 % der Patienten mit 3fach positiven Carcinomen sind älter als 61 Jahre alt.

- 1.2 2/2 (100 %) der Patienten mit 2fach positiven Carcinomen sind jünger als 61 Jahre.
- 1.3 4/8 (50 %) der Patienten mit 1fach positiven Carcinomen sind jünger oder gleich 61 Jahre und 4/8 (50 %) älter als 61 Jahre.
- 1.4 1/3 (33 %) der Patienten mit vereinzelt positiven Carcinomen und 3/5 (60 %) der Patienten mit negativen Reaktionen sind jünger oder gleich 61 Jahre alt. 2/3 (67 %) der Patienten mit vereinzelt positiven Carcinom-Reaktionen und 2/5 (40 %) mit negativen Reaktionen sind älter als 61 Jahre alt.

II. Aussage:

60 % der Patienten mit negativen Carcinom-Reaktionen sind jünger oder gleich 61 Jahre alt.

- 1.5 3/7 (43 %) aller gut und sehr gut reagierenden Carcinome gehören zu Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre alt sind, 4/7 (57 %) dieser Carcinome zu den älteren Patienten.
- 1.6 8/16 (50 %) der gering bis gar nicht reagierenden Carcinome gehören zu Patienten der jüngeren Altersgruppe und ebensoviele zu der älteren.

2. Beschreibung (vertikal)

- 2.1 8/11 (73 %) der Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre sind, zeigen geringe bzw. keine Anfärbung. Davon geringe Anfärbung 4/8 (50 %), vereinzelt 1/8 (12,5 %) und keine 3/8 (37,5 %).
3/11 (27 %) haben gute (davon 2/3 = 67 %) und sehr gute Reaktionen (1/3 = 33 %).
Von den über 61jährigen haben 4/12 (33 %) 3fach positive Reaktionen, 8/12 (67 %) zeigen geringe bis gar keine Reaktionen. Davon geringe 4/8 (50 %), vereinzelt 2/8 (25 %) und ebenso viele gar keine Reaktionen.

III. Aussage:

73 % der Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre sind, zeigen geringe bis gar keine Carcinom-Reaktionen, aber auch 67 % der älteren Patienten zeigen diesen Reaktionstyp.

Zusammenfassung:

80 % der Patienten mit sehr stark reagierenden Carcinomen sind älter als 61 Jahre.

60 % der Patienten mit negativen Carcinomen sind jünger oder gleich 61 Jahre alt.

Von den jünger oder gleich 61jährigen zeigen 73 % geringe bis keine Carcinom-Reaktionen, aber auch 67 % der älteren haben diesen Reaktionstyp. Die Reaktionsstärke zeigt daher die gleiche Tendenz wie das Alter.

3.2.1.3 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum pTN-Status

1. Beschreibung (horizontal)

1.1 4/6 (67 %) der 3fach positiven Carcinome gehören zur Gruppe 1 des pTN-Status, 2/6 (33 %) zu Gruppe 2.

1.2 1/2 (50 %) der 2fach positiven Carcinome gehören zur Gruppe 1, ebenso viele zur Gruppe 2.

I. Aussage:

88 % der 1fach positiven Carcinome gehören zu Gruppe 1

II. Aussage:

100 % der vereinzelt positiven und gar nicht positiven Carcinome gehören zur Gruppe 1

1.3 7/8 (88 %) der 1fach positiven Carcinome gehören zu Gruppe 1 und 1/8 (12 %) zur Gruppe 2.

1.4 3/3 (100 %) der vereinzelt positiven und 5/5 (100 %) der gar nicht angefärbten Carcinome gehören zur Gruppe 1.

2. Beschreibung (vertikal)

2.1 Von den 20 Carcinomen der Gruppe 1 des pTN-Status sind 15/20 (74 %) gering bis gar nicht positiv. Davon gering 7/15 (47 %), vereinzelt 3/15 (20 %) und gar nicht 5/15 (33 %). Die restlichen 5/20 (25 %) dieser Gruppe sind sehr stark (4/5 = 80 %) und stark (1/5 = 20 %) positiv.

III. Aussage:

75 % der Carcinome der Gruppe 1 sind gering bis gar nicht angefärbt.

2.2 Die 3 Carcinome der Gruppe 2 sind folgendermaßen verteilt: 1/3 (33 %) sind 3fach, ebenso viele sind 2fach und 1fach angefärbt.

2.3 Von den insgesamt 16 gering bis gar nicht angefärbten Carcinomen gehören 15/16 (94 %) zur Gruppe 1, 1/16 (6 %) zur Gruppe 2, während von den gut bis sehr gut angefärbten 5/7 (71 %) zur Gruppe 1 und 2/7 (29 %) zur Gruppe 2 gehören.

IV. Aussage:

94 % aller gering bis gar nicht angefärbten Carcinome gehören der Gruppe 1 des pTN-Status an.

Zusammenfassung:

75 % der Carcinome der Gruppe 1 = Stadium II des pTN-Status sind gering bis gar nicht angefärbt und 94 % aller gering bis gar nicht positiven Carcinome gehören der Gruppe 1 des pTN-Status an. Von den gering angefärbten gehören 88 % zu Gruppe 1 und von den vereinzelt und gar nicht positiven 100 % zu dieser Gruppe.

Bei einem Verhältnis von 20 (Gruppe 1) zu 3 (Gruppe 2) ist eine Tendenz zwischen Reaktionsstärke und pTN-Status nicht festzustellen.

Tabelle 3 : TPA-Lymphknotenmetastasen

Bewertung	gesamt horizontal	Malignitätsgrad nach WHO			Alter	
		I	II	III	≤ 61	> 61
+++	7	2	1	4	1	6
++	4	2	1	1	3	1
+	6	2	4		4	2
+	3	1	1	1		3
0	3		2	1	3	
gesamt vertikal	23	7	9	7	11	12

3.2.2 TPA-Lymphknotenmetastasen

3.2.2.1 Die Reaktionsbewertung der Lymphknotenmetastasen in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO

1. Beschreibung (horizontal)

- 1.1 4/7 (57 %) der 3fach positiven Metastasen sind gering differenziert, 1/7 (14 %) mäßig und 2/7 (29 %) hoch.

I. Aussage:

57 % der 3fach positiven Metastasen sind gering differenziert.

- 1.2 2/4 (50 %) der 2fach positiven Metastasen sind hoch differenziert, 1/4 (25 %) mäßig und genauso viele gering.

II. Aussage:

67 % der gering reagierenden und genauso viele der gar nicht reagierenden Metastasen sind mäßig differenziert.

- 1.3 Die 3 vereinzelt reagierenden Metastasen sind jeweils zu 1/3 (33 %) hoch, mäßig und gering differenziert.

- 1.4 Die nicht reagierenden Metastasen sind zu 2/3 (67 %) mäßig und zu 1/3 (33 %) gering differenziert.

III. Aussage:

58 % der gering bis nicht reagierenden Metastasen sind mäßig differenziert.

- 1.5 7/12 (58 %) der gering bis nicht reagierenden Metastasen sind mäßig differenziert, 3/12 (25 %) hoch und 2/12 (17 %) gering.
- 1.6 5/11 (45 %) der 3fach und 2fach reagierenden Metastasen sind gering differenziert, 2/11 (18 %) mäßig und 4/11 (37 %) hoch.

2. Beschreibung (vertikal)

- 2.1 Von den 7 hoch differenzierten Metastasen sind 2/7 (29 %) jeweils 3fach, 2fach und 1fach positiv, 1/7 (13 %) vereinzelt positiv.
- 2.2 4/9 (44 %) der mäßig differenzierten Metastasen reagieren 1fach, 2/9 (22 %) gar nicht, 1/9 (11 %) jeweils 3fach, 2fach und vereinzelt.

IV. Aussage:

Die mäßig differenzierten Metastasen reagieren vorwiegend (44 %) 1fach positiv.

- 2.3 4/7 (57 %) der gering differenzierten Metastasen sind 3fach positiv, 1/7 (14 %) reagieren jeweils 2fach, vereinzelt und gar nicht.

V. Aussage:

57 % der gering differenzierten Metastasen reagieren sehr gut.

- 2.4 4/7 (57 %) der hoch differenzierten Metastasen reagieren gut und sehr gut, 3/7 (43 %) gering und vereinzelt.

VI. Aussage:

78 % der mäßig differenzierten Metastasen reagieren gering bis gar nicht.

- 2.5 2/9 (22 %) der mäßig differenzierten Metastasen reagieren 3fach und 2fach, während 7/9 (78 %) gering bis nicht reagieren.

Zusammenfassung:

57 % der 3fach reagierenden Metastasen sind gering differenziert, 57 % der gering differenzierten sind 3fach positiv, 58 % aller gering bis nicht reagierenden Metastasen sind mäßig differenziert. Die mäßig differenzierten Metastasen reagieren vorwiegend 1fach positiv.

78 % der mäßig differenzierten Metastasen reagieren gering bis gar nicht.

Die hoch differenzierten Metastasen sind in ihrem Reaktionsverhalten ziemlich gleich verteilt. Die Reaktionsstärke tendiert also in die gleiche Richtung wie der Malignitätsgrad, d.h.: Je niedriger die Differenzierung, desto besser ist die Farbtintensität.

3.2.2.2 Die Reaktionsbewertung der Lymphknotenmetastasen in
Beziehung zum Alter

1. Beschreibung (horizontal)

1.1 6/7 (86 %) der Patienten mit 3fach positiven LK-Metastasen sind älter als 61 Jahre, während nur 1/7 (14 %) jünger oder gleich 61 Jahre alt ist.

I. Aussage:

86 % der Patienten mit 3fach positiven LK-Metastasen sind älter als 61 Jahre.

1.2 3/4 (75 %) der Patienten mit 2fach positiven LK-Metastasen sind jünger oder gleich 61 Jahre. 1/4 (25 %) dieser Patienten ist älter.

II. Aussage:

67 % der Patienten mit gering reagierenden LK-Metastasen sind jünger oder gleich 61 Jahre alt.

1.3 4/6 (67 %) der Patienten mit 1fach positiven LK-Metastasen sind jünger oder gleich 61 Jahre, während 2/6 (33 %) älter sind.

1.4 3/3 (100 %) der Patienten mit vereinzelt reagierenden LK-Metastasen sind älter als 61 Jahre und ebensoviele derjenigen mit negativen Reaktionen sind jünger oder gleich 61 Jahre.

2. Beschreibung (vertikal)

- 2.1 7/11 (64 %) der jünger oder gleich 61jährigen haben geringe und keine Reaktionen. Davon geringe 4/7 (57 %) und gar keine 3/7 (43 %). 4/11 (36 %) zeigen eine gute bis sehr gute Reaktion, davon eine gute 3/4 (75 %) und eine sehr gute 1/4 (25 %).

III. Aussage:

64 % der jünger oder gleich 61jährigen zeigen LK-Metastasen mit geringer bis keiner Reaktion.

- 2.2 6/12 (50 %) der älter als 61jährigen zeigen eine 3fach positive Reaktion, 1/12 (8 %) 2fach positiv, 2/12 (17 %) 1fach positiv und 3/12 (25 %) vereinzelt positive Reaktionen.

IV. Aussage:

50 % aller Patienten, die älter als 61 Jahre sind, haben 3fach positiv reagierende LK-Metastasen.

- 2.3 Von den insgesamt 12 gering bis gar nicht angefärbten LK-Metastasen gehören 7/12 (58 %) zu Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre alt sind und 5/12 (42 %) zu älter als 61jährigen.

V. Aussage:

64 % der gut und sehr gut reagierenden LK-Metastasen gehören zu Patienten, die älter als 61 Jahre sind.

- 2.4 Von den 11 gut bis sehr gut angefärbten LK-Metastasen gehören 4/11 (36 %) zu Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre sind und 7/11 (64 %) zu solchen, die älter sind.

Zusammenfassung:

86 % der Patienten mit sehr stark reagierenden LK-Metastasen sind älter als 61 Jahre, während 67 % der Patienten mit geringer und vereinzelter Anfärbung jünger oder gleich 61 Jahre sind.

64 % der jünger oder gleich 61jährigen zeigen geringe bis keine Reaktionen, während 50 % der älter als 61jährigen 3fache Anfärbung zeigen. 64 % der gut und sehr gut reagierenden LK-Metastasen gehören zu den älteren Patienten.

Die Reaktionsstärke hat demnach die gleiche Tendenz wie das Alter.

3.2.3 TPA - Vergleich der Reaktionen der Primärtumore und ihrer Lymphknotenmetastasen

Beschreibung:

Bei 9/23 (39 %) der Fälle sind die Primärtumore und die LK-Metastasen unterschiedlich angefärbt, bei den restlichen 14/23 (61 %) sind die gleich angefärbt.

I. Aussage:

In 39 % der untersuchten Fälle reagieren die Primärtumore und die LK-Metastasen unterschiedlich.

Bei diesen 9 Fällen reagieren bei 7/9 (78 %) der Patienten die LK-Metastasen stärker als die Primärtumore, bei 2/9 (22 %) ist der Primärtumor besser angefärbt. In 3/7 (43 %) Fällen, bei denen die LK-Metastasen stärker angefärbt sind, beträgt die Bewertungsdifferenz zwei Einheiten (signifikanter Färbeunterschied), während bei den übrigen 4/7 (57 %) dieser Fälle und bei allen Fällen, bei denen der Primärtumor besser reagiert, die Bewertungsdifferenz nur eine Einheit beträgt. Hinsichtlich ihrer Reaktion in Beziehung zum Malignitätsgrad und zum Alter verhalten sich die Primärtumore und die LK-Metastasen sehr ähnlich.

II. Aussage:

Bei 78 % der Patienten mit unterschiedlich reagierenden Primärtumoren und LK-Metastasen färben sich letztere stärker an als erstere. In 43 % dieser Fälle beträgt die Bewertungsdifferenz 2 Einheiten.

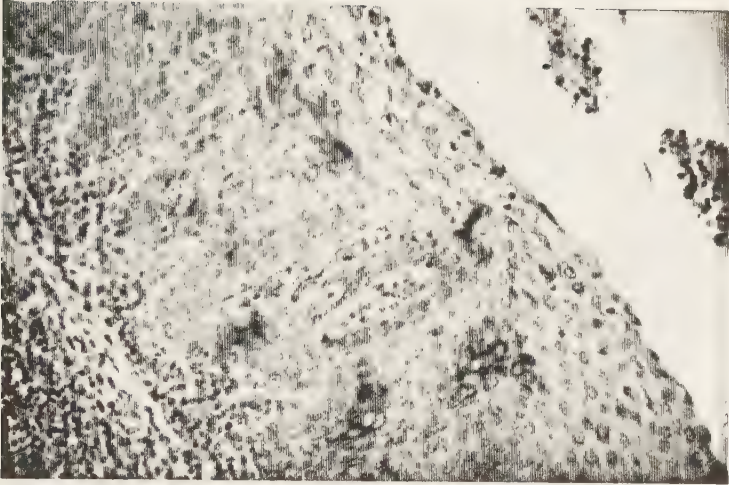


Abb. 3 Plattenepithel einer gesunden Tonsille
Obj. 25 x
Antiserum: TPA
Dezente Anfärbung des Stratum basale. Das Stratum spinosum
zeigt sehr gute Reaktionen mit Randbetonung von herdförmig
zusammenliegenden Zellverbänden.

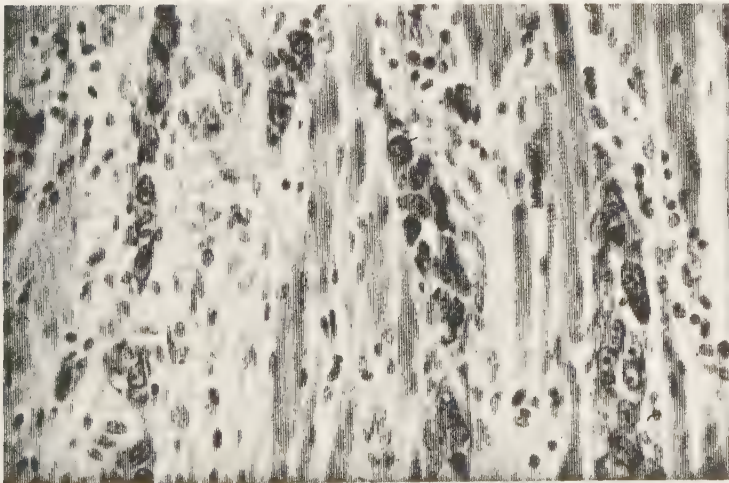


Abb. 4 Tumorzelleninvasionsfront eines gut differenzierten Platten-
epithelcarcinoms der Mundhöhle, Obj. 25x
Antiserum: TPA
Deutlich positive Tumorzellen zwischen den Muskelfasern

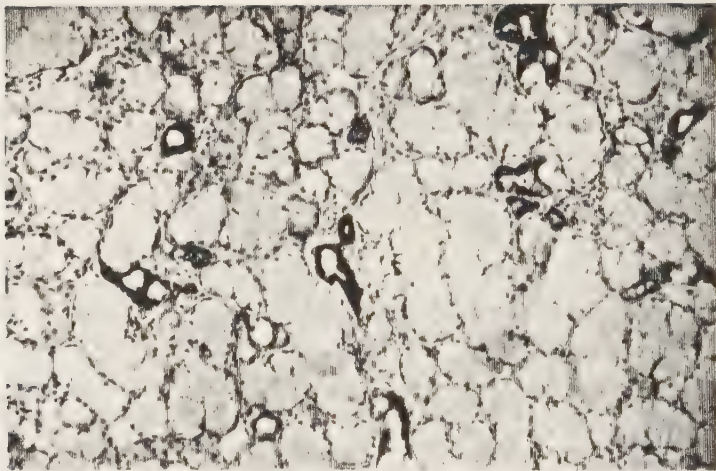


Abb. 5 Normales Drüsenepithel einer Speicheldrüse, Obj. 10x
Antiserum: TPA
Starke Reaktion der serösen Drüsenanteile und Ausführungsgänge, während die mukösen Drüsenstücke nicht reagieren. (Vgl. Abb. 19 CEA mit gleichem Reaktionsmuster u. Abb. 31 Blutgruppe A; hier sind die mukösen Drüsenstücke positiv, die serösen negativ)

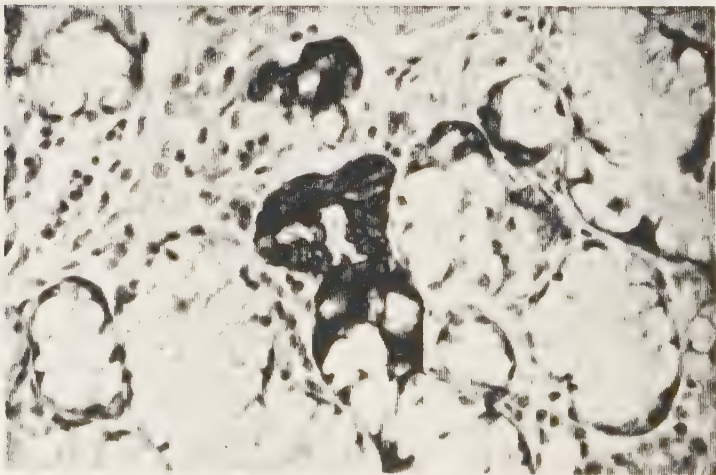


Abb. 6 Ausschnitt aus Abb. 51, Obj. 25x
Gangepithel und schleimfreies Cytoplasma in mucinösen Endstücken

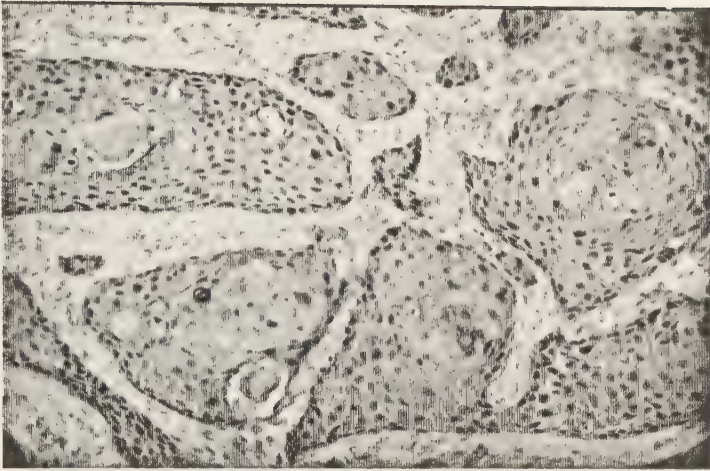


Abb. 7 Gut bis mäßig differenziertes verhorntes Plattenepithelcarcinom der Mundhöhle, Obj. 10x
Antiserum: TPA
Deutlich negative Randzellen und positive Intermediärzellen der Tumornester. Sowohl das Zytoplasma als auch die Zellmembran zeigen eine Reaktion.

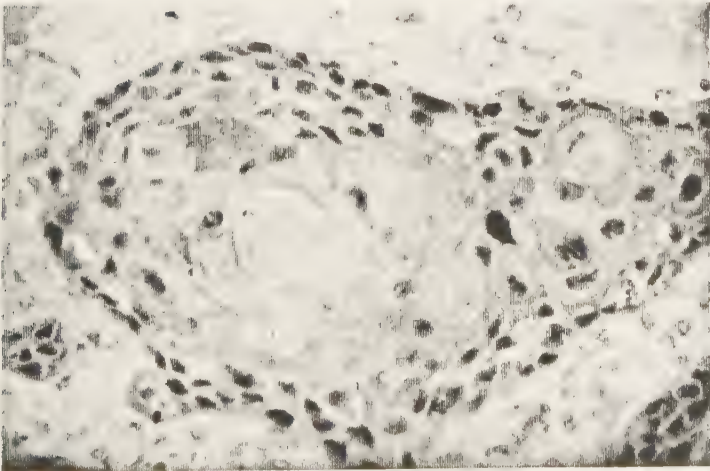


Abb. 8 Ausschnitt aus Abb. 6, Obj. 25x

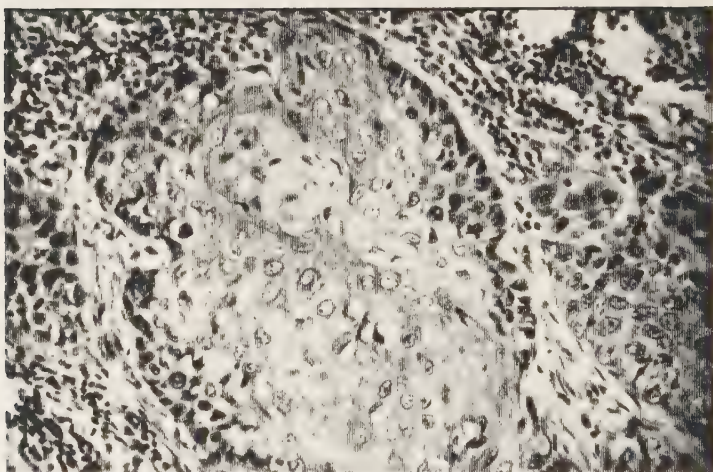


Abb. 9 Gut bis mäßig differenzierte Metastase eines hochdifferenzierten verhornten Plattenepithelcarcinoms der Tonsille, Obj. 25x
Antiserum: TPA
Betont positive Intermediärzone

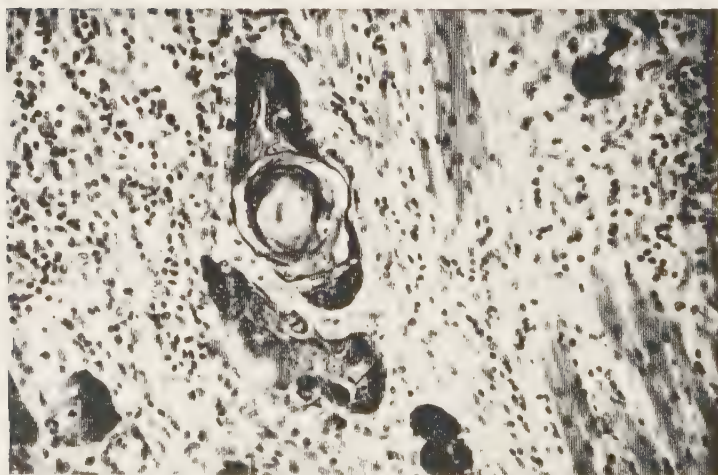


Abb. 10 Gut differenziertes verhorntes Plattenepithelcarcinom der Mundhöhle, Obj. 25x
Antiserum: TPA
Negative zentrale Verhornung neben stark positiven Intermediär- und Randzellen. Die Randzellen, die eigentlich keine Reaktionen aufweisen sollten, scheinen hier eventuell die Intermediärzellen nachzuahmen.

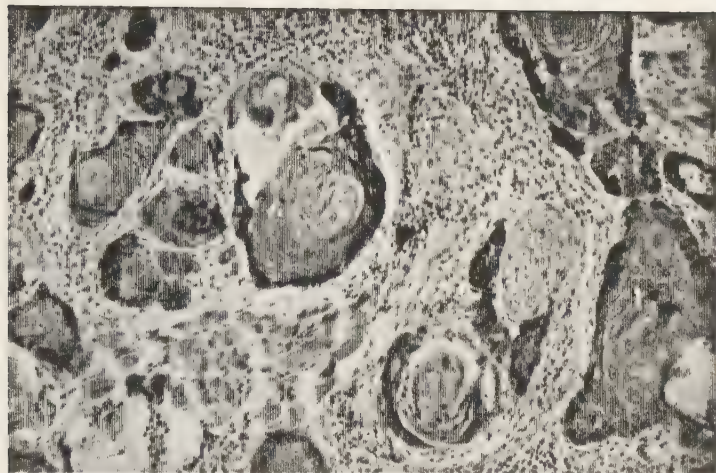


Abb. 11 Gut differenziertes, verhorntes Plattenepithel der Mundhöhle.
Obj. 10x

Antiserum: TPA

Stark positive Rand- und Intermediärzellen mit negativer zentraler Verhornung. Wie in Abb. 10 scheinen die Randzellen in Wirklichkeit bereits höher differenziert zu sein und die positiven Reaktionen der Intermediärzellen nachzuahmen.

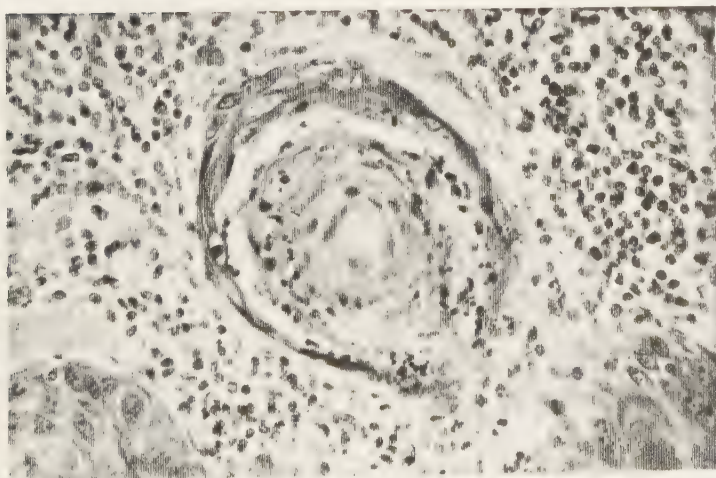


Abb. 12 Ausschnitt aus Abb. 10, Obj. 25x

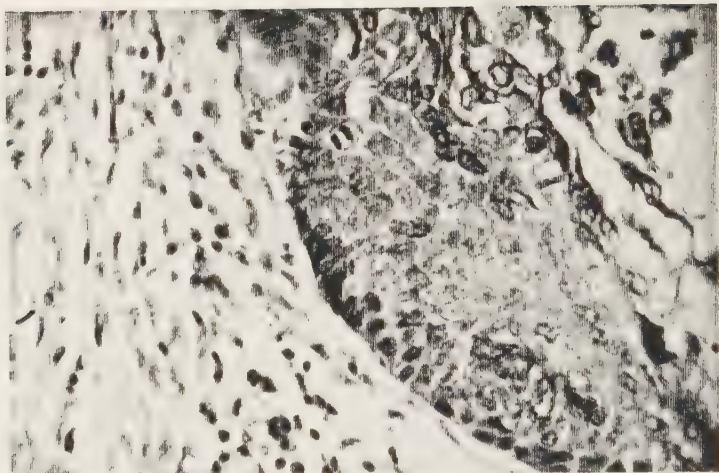


Abb. 13 Gut differenzierte Metastase eines gut differenzierten, verhornten Plattenepithelcarcinoms der Mundhöhle, Obj. 25x
Antiserum: TPA
Netzartige Antigenverteilung im Tumorzellverband. Basalzellen teils positiv (entspricht eigentlich der Reaktion der Intermediärzellen), teils negativ. Daneben Lymphocyten!

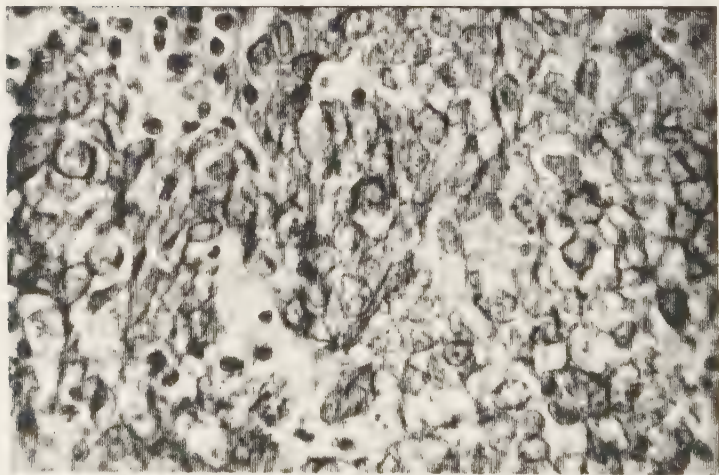


Abb. 14 Gering differenziertes Plattenepithelcarcinom der Tonsille
Obj. 40x
Antiserum: TPA
Netzartige TPA-Verteilung im Tumorzellverband. Vorwiegend ist die Zellmembran angefärbt.

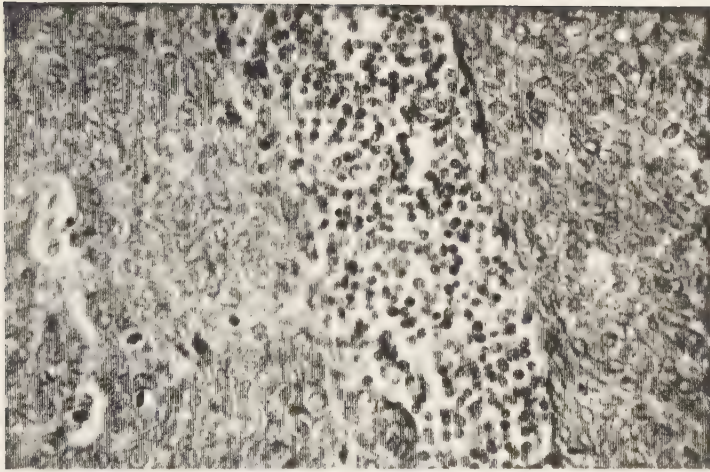


Abb. 15 Gering differenzierte Metastase zu dem Primärtumor von Abb. 13, Obj. 25x
Antiserum: TPA
Die Tumorzellen stellen sich in gleicher Weise mit netzförmiger TPA-Verteilung dar wie in Abb. 14. In der Bildmitte Lymphocyten.

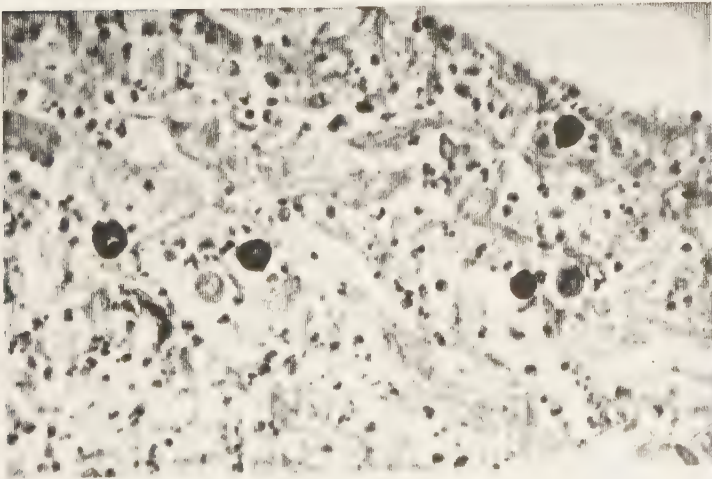


Abb. 16 Gut differenzierte Metastase eines gut differenzierten verhornten Plattenepithelcarcinoms der Mundhöhle, Obj. 25x
Antiserum: TPA
Deutlich positive vereinzelte Tumorzellen

Tabelle 4 : CEA-Primärtumore

Bewertung	gesamt horizontal	Malignitätsgrad nach WHO			Alter		pTN-Status		Gruppe 2 Stadium IV
		I	II	III	≤ 61	> 61	Gruppe 1 Stadium III		
+++	9	4	4	1	3	6	8		1
++	3	1	1	1	2	1	2		1
+	4	1	2	1	3	1	4		
+	4	1	3		2	2	3		1
0	3		1	2	1	2	3		
gesamt vertikal	23	7	11	5	11	12	20		3

3.2.4 CEA-Primärtumore

3.2.4.1 Die Reaktionsbewertung der Primärtumore in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO

1. Beschreibung (horizontal)

1.1 4/9 (44 %) der 3fach reagierenden Carcinome sind jeweils hoch und mäßig differenziert. 1/9 (22 %) ist gering differenziert.

1.2 Die 3 gut reagierenden Carcinome sind jeweils zu 1/3 (33 %) auf die 3 Malignitätsgrade verteilt.

1.3 Jeweils 1/4 (25 %) der 1fach reagierenden Carcinome ist hoch und gering differenziert, 2/4 (50 %) sind mäßig differenziert.

I. Aussage:

75 % der vereinzelt reagierenden Carcinome sind mäßig differenziert.

1.4 3/4 (75 %) der vereinzelt reagierenden Carcinome sind mäßig differenziert, 1/4 (25 %) ist hoch differenziert.

1.5 1/3 (33 %) der nicht reagierenden Carcinome ist mäßig differenziert, 2/3 (67 %) gering.

II. Aussage:

84 % der gut und sehr gut reagierenden Carcinome sind hoch und mäßig differenziert.

- 1.6 Von 12 gut und sehr gut reagierenden Carcinomen sind 5/12 (42 %) jeweils hoch und mäßig differenziert, 2/12 (16 %) sind gering differenziert.
- 1.7 Von 11 gering bis gar nicht reagierenden Carcinomen sind 2/11 (18 %) hoch, 6/11 (55 %) mäßig und 3/11 (27 %) gering differenziert.

2. Beschreibung (vertikal)

- 2.1 4/7 (57 %) der hoch differenzierten Carcinome sind 3fach positiv
1/7 (14 %) ist jeweils 2fach, 1fach und vereinzelt positiv.
5/7 (71 %) der hoch differenzierten Carcinome reagieren gut und sehr gut, 2/7 (29 %) gering und vereinzelt.

III. Aussage:

71 % der hoch differenzierten Carcinome reagieren gut und sehr gut.

- 2.2 Die 11 mäßig differenzierten Carcinome reagieren folgendermaßen:
4/11 (36 %) sehr gut, 1/11 (9 %) jeweils gut und gar nicht, 2/11

(18 %) gering und 3/11 (27 %) vereinzelt. 5/11 (45 %) reagieren gut und sehr gut, 6/11 (55 %) gering bis gar nicht.

IV. Aussage:

60 % der gering differenzierten Carcinome reagieren gering bis gar nicht.

- 2.3 2/5 (40 %) der gering differenzierten Carcinome reagieren nicht, jeweils 1/5 (20 %) reagiert sehr gut, gut und gering, während 3/5 (60 %) gering bis nicht reagieren.

Zusammenfassung:

75 % der vereinzelt reagierenden Carcinome sind mäßig differenziert. 84 % der gut und sehr gut reagierenden Carcinome sind hoch und mäßig differenziert.

71 % der hoch differenzierten Carcinome reagieren gut und sehr gut, 60 % der gering differenzierten Carcinome reagieren gering bis gar nicht.

Die mäßig differenzierten Carcinome sind ziemlich gleich verteilt. Im Gegensatz zu den Reaktionen mit dem TPA-Antiserum zeigen die Primärtumore hier eine entgegengesetzte Tendenz in ihrem Verhalten bezüglich der Intensität und des Malignitätsgrades: d.h. niedrig differenzierte Tumore reagieren wenig mit dem CEA-Antiserum.

3.2.4.2 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Alter

1. Beschreibung (horizontal)

- 1.1 3/9 (33 %) der Patienten mit 3fach positiven Carcinomen sind jünger oder gleich 61 Jahre alt. 6/9 (67 %) sind älter.

I. Aussage:

67 % der Patienten mit 3fach positiven Carcinomen sind älter als 61 Jahre.

- 1.2 2/3 (67 %) der Patienten mit 2fach positiven Carcinomen sind jünger oder gleich 61 Jahre, 1/3 (33 %) ist älter. Bei den negativ reagierenden Carcinomen ist die Verteilung genau umgekehrt. 2/3 (67 %) sind älter als 61 Jahre und 1/3 (33 %) ist jünger oder gleich 61 Jahre.
- 1.3 3/4 (75 %) der Patienten mit 1fach positiven Carcinom-Reaktionen und 2/4 (50 %) mit vereinzelt Reaktionen gehören zu Patienten, die jünger als 61 sind. 1/4 (25 %) aus der ersten und 2/4 (50 %) aus der zweiten Gruppe gehören zu älter als 61-jährigen.
- 2. Beschreibung (vertikal)
 - 2.1 5/11 (45 %) der jünger oder gleich 61jährigen haben gut und sehr gut reagierende Carcinome. Davon gut reagierende 2/5 (40 %) und sehr gut reagierende 3/5 (60 %).

II. Aussage:

55 % der jünger oder gleich 61jährigen haben gering bis gar nicht reagierende Carcinome.

6/11 (55 %) aus dieser Altersgruppe haben gering bis gar nicht reagierende Carcinome, davon gering 3/6 (50 %), 2/6 (33 %) vereinzelt positive und 1/6 (27 %) gar nicht reagierende Carcinome.

III. Aussage:

58 % der Patienten, die über 61 Jahre alt sind, haben gut bis sehr gut reagierende Carcinome.

- 2.2 7/12 (58 %) der über 61jährigen haben gut bis sehr gut reagierende Carcinome, davon 6/7 (86 %) sehr gut reagierende und 1/7 (14 %) gut reagierende Carcinome. Die restlichen 5/12 (42 %) haben gering bis gar nicht angefärbte Carcinome, davon 1/5 (20 %) gering, 2/5 (40 %) vereinzelt und ebensoviele keine Reaktionen.

IV. Aussage:

58 % der gut und sehr gut reagierenden Carcinome gehören zu den Patienten, die älter als 61 Jahre sind.

- 2.3 Von den 12 gut bis sehr gut reagierenden Carcinomen sind unter den jüngeren 5/12 (42 %) zu finden und unter den älteren 7/12 (58 %).

V. Aussage:

55 % der gering bis gar nicht reagierenden Carcinome gehören zu Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre sind.

- 2.4 Von den 11 gering bis gar nicht reagierenden Carcinomen gehören 6/11 (55 %) zu den jünger oder gleich 61jährigen, während die restlichen 5/11 (45 %) zu den älter als 61jährigen gehören.

Zusammenfassung:

58 % der Patienten, die über 61 Jahre alt sind, haben gut bis sehr gut reagierende Carcinome, 55 % der gering bis gar nicht reagierenden Carcinome gehören zu den Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre alt sind.

67 % der Patienten mit 3fach positiven Carcinomen sind älter als 61 Jahre und 58 % der gut und sehr gut reagierenden Carcinome gehören in die zweite Altersgruppe. 55 % der jünger oder gleich 61jährigen haben gering bis gar nicht reagierende Carcinome.

Es ist also zwischen Reaktionsstärke und Alter eine gemeinsame Tendenz festzustellen.

3.2.4.3 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum pTN-Status

1. Beschreibung (horizontal)

- 1.1 8/9 (89 %) der 3fach positiven Carcinome gehören zur Gruppe 1 (entspricht Stadium III) des pTN-Status, 1/9 (11 %) gehört zur Gruppe 2.

I. Aussage:

89 % der sehr stark positiven Carcinome gehören zur Gruppe 1 des pTN-Status.

1.2 2/3 (67 %) der 2fach angefärbten und 3/4 (75 %) der vereinzelt positiven Carcinome gehören zur Gruppe 1, 1/3 (33 %) der 2fach positiven und 1/4 (25 %) der vereinzelt positiven gehören zur Gruppe 2.

1.3 Alle 4 (100 %) der 1fach positiven und alle 3 (100 %) der nicht angefärbten Carcinome gehören zur Gruppe 1.

2. Beschreibung (vertikal)

2.1 10/20 (50 %) der Carcinome der Gruppe 1 sind gut bis sehr gut angefärbt, davon 8/10 (80 %) sehr gut und 2/10 (20 %) gut. Die restlichen 10/20 (50 %) dieser Gruppe sind gering bis gar nicht angefärbt, davon 4/10 (40 %) gering, 3/10 (30 %) vereinzelt und ebensoviele gar nicht.

2.2 Die 3 Carcinome der Gruppe 2 sind folgendermaßen verteilt: 1/3 (33 %) sind sehr stark, ebensoviele stark und vereinzelt angefärbt.

II. Aussage:

83 % der gut bis sehr gut angefärbten, aber auch 91 % der gering bis gar nicht angefärbten Carcinome gehören in Gruppe 1.

2.3 10/12 (83 %) der gut bis sehr gut angefärbten Carcinome und 10/11 (91 %) der gering bis gar nicht angefärbten Carcinome gehören in Gruppe 1, während 2/3 (67 %) der gut bis sehr gut positiven und 1/11 (9 %) der gering bis gar nicht positiven in Gruppe 2 gehören.

Zusammenfassung:

89 % der sehr gut reagierenden Carcinome, 83 % der gut und sehr gut reagierenden und 91 % der gering bis gar nicht reagierenden Carcinome gehören in Gruppe 1.

Zwischen der Reaktionsintensität und dem pTN-Status ist demnach keine gemeinsame Tendenz feststellbar.

Tabelle 5 : CEA-Lymphknotenmetastasen

Bewertung	gesamt horizontal	Malignitätsgrad nach WHO			Alter	
		I	II	III	≤ 61	> 61
+++	10	4	5	1	5	5
++	7	3	2	2	3	4
+	1		1			1
±	1		1		1	
0	4			4	2	2
gesamt vertikal	23	7	9	7	11	12

3.2.5 CEA-Lymphknotenmetastasen

3.2.5.1 Die Reaktionsbewertung der Lymphknotenmetastasen in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO

1. Beschreibung (horizontal)

- 1.1 4/10 (40 %) der 3fach reagierenden Metastasen sind hoch differenziert, 5/10 (50 %) sind mäßig und 1/10 ist gering differenziert.

I. Aussage:

90 % der 3fach positiven Metastasen sind hoch und mäßig differenziert.

- 1.2 3/7 (43 %) der 2fach reagierenden Metastasen sind hoch differenziert, 2/7 (29 %) mäßig und ebenso viele sind gering differenziert.

- 1.3 1/1 (100 %) der gering reagierenden und genauso viele der vereinzelt reagierenden Metastasen sind mäßig differenziert, alle 4 (100 %) nicht reagierende Metastasen sind gering differenziert.

II. Aussage:

82 % der sehr gut und gut reagierenden Metastasen sind hoch und mäßig differenziert.

- 1.4 Von den 17 gut und sehr gut reagierenden Metastasen sind 7/17 (41 %) hoch, genauso viele mäßig und 3/17 (18 %) gering differenziert.

- 1.5 2/6 (33 %) der gering bis gar nicht reagierenden Metastasen sind mäßig differenziert, 4/6 (67 %) sind gering differenziert.

2. Beschreibung (vertikal)

- 2.1 4/7 (57 %) der hoch differenzierten Metastasen reagieren sehr gut, 3/7 (43 %) reagieren gut.

III. Aussage:

100 % der hoch differenzierten Metastasen reagieren gut und sehr gut.

- 2.2 5/9 (56 %) der mäßig differenzierten Metastasen reagieren sehr gut, 2/9 (22 %) gut, 1/9 (11 %) reagiert gering und genauso viele vereinzelt.

IV. Aussage:

78 % der mäßig differenzierten Metastasen reagieren gut und sehr gut.

- 2.3 4/7 (57 %) der gering differenzierten Metastasen haben keine Reaktion, 2/7 (29 %) gute und 1/7 (14 %) sehr gute Reaktionen.

V. Aussage:

57 % der gering differenzierten Metastasen haben keine Reaktionen.

Zusammenfassung:

90 % der 3fach positiven Metastasen sind hoch und mäßig differenziert. 82 % der sehr gut und gut reagierenden Metastasen sind hoch

und mäßig differenziert.

Alle (100 %) hoch differenzierten Metastasen reagieren gut und sehr gut.

78 % der mäßig differenzierten Metastasen reagieren gut und sehr gut.

57 % der gering differenzierten Metastasen reagieren gar nicht.

Im Gegensatz zu den LK-Metastasen, die mit TPA-Antiseren behandelt wurden, tendieren die hier beschriebenen Metastasen bezüglich ihrer Reaktionsstärke in die entgegengesetzte Richtung wie der Malignitätsgrad, d.h. je niedriger die Differenzierung, desto geringer ist auch die Farbintensität.

3.2.5.2 Die Reaktionsbewertung der Lymphknotenmetastasen in Beziehung zum Alter

1. Beschreibung (horizontal)

- 1.1 5/10 (50 %) der 3fach positiven LK-Metastasen gehören zu Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre alt sind, ebenso viele zu solchen, die älter als 61 Jahre sind.
- 1.2 3/7 (43 %) der 2fach positiven und 2/4 (50 %) der gar nicht positiven LK-Metastasen gehören zu Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre alt sind.

I. Aussage:

57 % der 2fach positiven LK-Metastasen gehören zu Patienten, die älter als 61 Jahre sind.

- 1.3 Die 1 (100 %) LK-Metastase, die gering angefärbt ist, gehört in die Gruppe der über 61jährigen und die 1 (100 %), die sich nur vereinzelt angefärbt hat, in die der jünger oder gleich 61jährigen.

2. Beschreibung (vertikal)

- 2.1 8/11 (73 %) der Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre alt sind, zeigen LK-Metastasen mit guten und sehr guten Reaktionen, davon 3/8 (37,5 %) gut und 5/8 (62,5 %) sehr gut. Die restlichen 3/11 (27 %) dieser Patienten haben vereinzelte bis keine Reaktionen.

II. Aussage:

73 % der Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre alt sind, zeigen LK-Metastasen mit guter und sehr guter Anfärbung.

- 2.2 9/12 (75 %) der Patienten, die älter als 61 Jahre alt sind, zeigen gute und sehr gute LK-Metastasen-Reaktionen, davon 5/9 (56 %) sehr gute und 4/9 (44 %) gute. 3/12 (25 %) dieser Patienten haben geringe und keine Reaktionen.

III. Aussage:

75 % der Patienten, die älter als 61 Jahre sind, haben gute bis sehr gute LK-Metastasen-Reaktionen.

- 2.3 8/17 (47 %) aller gut und sehr gut positiven LK-Metastasen gehören zu Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre sind, 9/17 (53 %) zu älteren.
- 2.4 Die Verteilung der 6 gering bis gar nicht reagierenden LK-Metastasen ist folgendermaßen: 3/6 (50 %) gehören zu der Gruppe der jünger oder gleich 61jährigen und 3/6 (50 %) zu den älteren.

Zusammenfassung:

73 % der Patienten, die jünger oder gleich 61 Jahre alt sind und 75 % der älteren weisen LK-Metastasen mit guten und sehr guten Reaktionen auf. 57 % der 2fach reagierenden LK-Metastasen gehören zu Patienten, die älter als 61 Jahre sind.

Zwischen den beiden Altersgruppen kann hinsichtlich der Reaktionsbewertung kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

**3.2.6 CEA - Vergleich der Reaktionen der Primärtumore und
ihrer Lymphknotenmetastasen**

Beschreibung:

Von den 23 untersuchten Fällen zeigen 10/23 (43 %) eine unterschiedliche Reaktion der Primärtumore und ihrer LK-Metastasen. In 6/10 (60 %) dieser Fälle ist die LK-Metastase stärker angefärbt als ihr Primärtumor. Demzufolge ist es in 4/10 (40 %) dieser Fälle genau umgekehrt.

I. Aussage:

In 43 % der untersuchten Beispiele findet man unterschiedliche Reaktionen. In 60 % der Fälle, bei denen sich die Primärtumore und ihre LK-Metastasen unterschiedlich anfärben, reagieren die LK-Metastasen besser. In 67 % dieser Fälle beträgt die Bewertungsdifferenz 2 Einheiten.

In 4/6 dieser Fälle (67 %), bei denen die LK-Metastase eine stärkere Reaktion zeigt, beträgt die Bewertungsdifferenz zwei Einheiten (z.B. +/-+++, in 1 Fall (11 %) beträgt sie sogar 3 Einheiten (+-/+++)) und in 1 Fall nur 1 Einheit.

Von den 4 Fällen, bei denen die Primärtumore besser reagieren als ihre LK-Metastasen, zeigen 3/4 (75 %) eine Bewertungsdifferenz von 1 Einheit und nur 1/4 (25 %) eine von 2 Einheiten (+/0).

II. Aussage:

Bei 75 % der Primärtumore, die sich besser als ihre LK-Metastasen anfärben, beträgt die Bewertungsdifferenz 1 Einheit.

Vergleicht man auf der einen Seite die Primärtumore und auf der anderen die LK-Metastasen, so läßt sich hinsichtlich ihrer Reaktion in Beziehung zum Malignitätsgrad kein wesentlicher Unterschied feststellen. Vergleicht man aber die Reaktionen in Beziehung zum Alter, so kann man sagen, daß sie sich bei den LK-Metastasen auf beide Altersgruppen relativ gleichmäßig verteilen. Bei den Primärtumoren weisen die der über 61jährigen bessere Reaktionen auf, während die meisten der schlecht reagierenden Carcinome zu der Gruppe der jüngeren Patienten gehört.

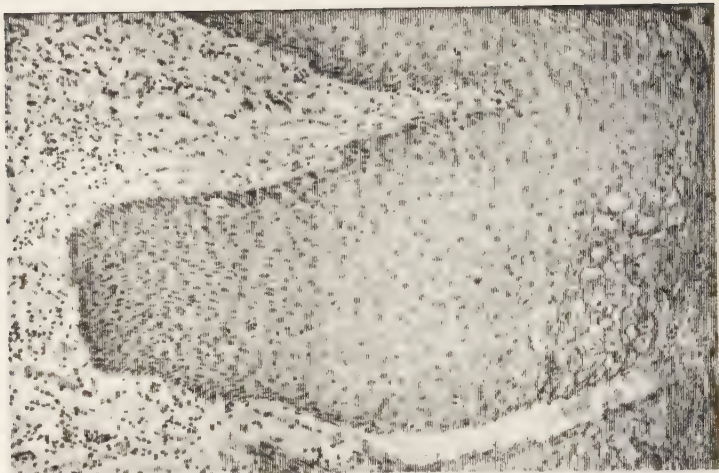


Abb. 17 Ausschnitt aus einem normalen mehrschichtigen Plattenepithel der Mundhöhle, Obj. 25x
 Antiserum: CEA
 Die Basalzellen sind negativ. Die Reaktion beginnt im Stratum spinosum und nimmt in Richtung Oberflächenepithel zu. (Vgl. Abb. 27 Blutgruppe A; hier nimmt die Reaktionsstärke zur Oberfläche hin ab!)

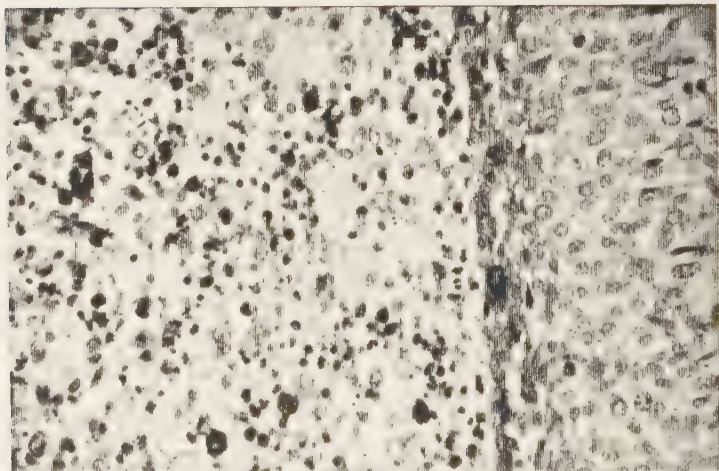


Abb. 18 Gering differenzierte Metastase eines gering differenzierten Plattenepithelcarcinoms der Tonsille, Obj. 25x
 Antiserum: CEA
 Negativ reagierende nekrotische Zellen mit Übergang zu positiven Tumorzellen.
 Deutliche Reaktionen sowohl des Zytoplasmas als auch der Membran

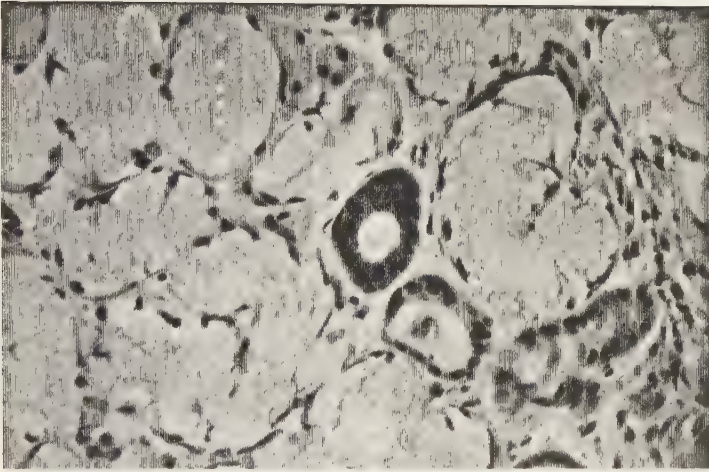


Abb. 19 Normales Drüsenepithel aus dem Mundhöhlenbereich, Obj. 25x
Antiserum: CEA
Deutlich positive seröse Drüsenanteile neben negativen mukösen Drüsenstücken
(Vergleiche auch Abb. 5 und 6 TPA mit dem gleichen Reaktionsmuster u. Abb. 31 Blutgruppe A; hier sind die mukösen Drüsenstücke positiv, die serösen negativ)

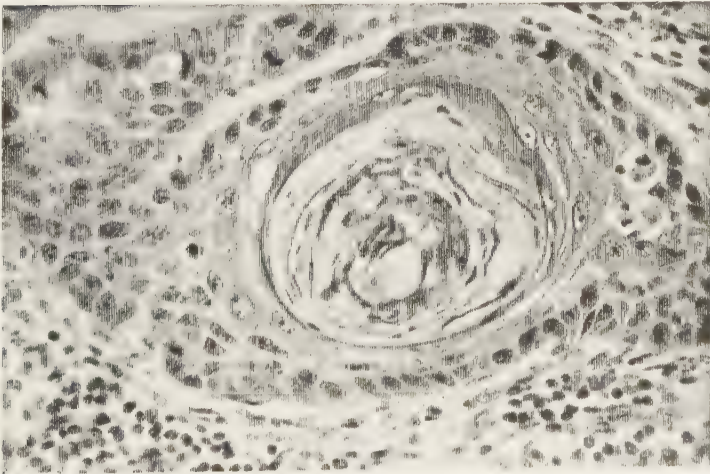


Abb. 20 Gut differenziertes verhorntes Plattenepithelcarcinom der Mundhöhle, Obj. 25x
Antiserum: CEA
Negative Randzellen neben positiven Intermediärzellen. Die zentrale Verhornung ist ebenfalls negativ.

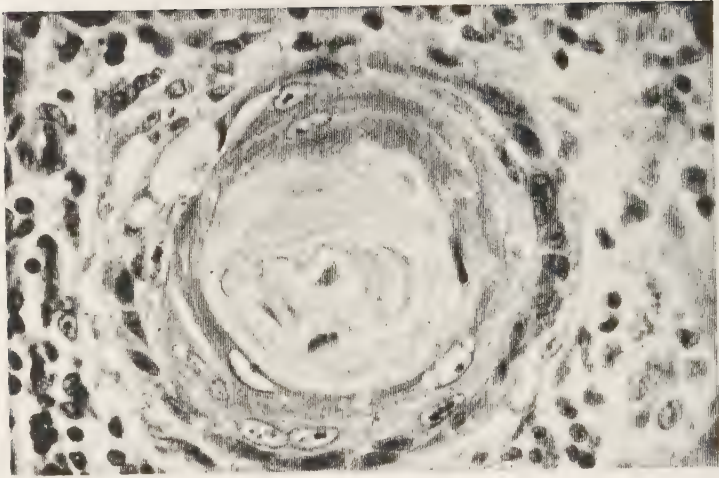


Abb. 21 Hornperle aus demselben Präparat wie Abb. 20, Obj. 40x
Antiserum: CEA
Deutlich positive Intermediärzone bei negativer Verhornung

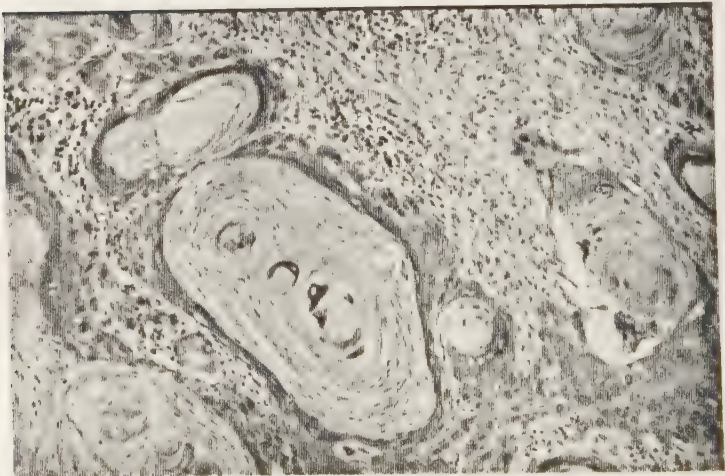


Abb. 22 Übersicht über eine gut differenzierte Metastase desselben Präparates wie Abb. 20 und 21, Obj. 40x
Antiserum: CEA
Stark positive Intermediärzellen neben negativen Randzellen und negativer Verhornung

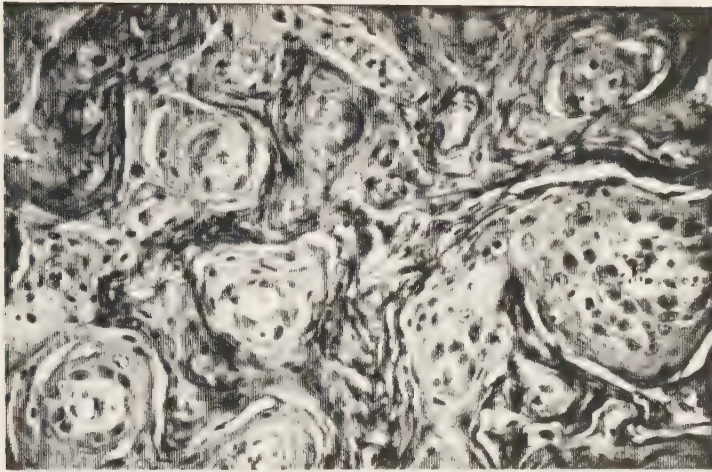


Abb. 23 Gut differenziertes verhorntes Plattenepithelcarcinom der Mundhöhle, Obj. 25x
Antiserum: CEA
Stark positive Reaktionen der Parakeratose, dazwischen negative Tumorzellen

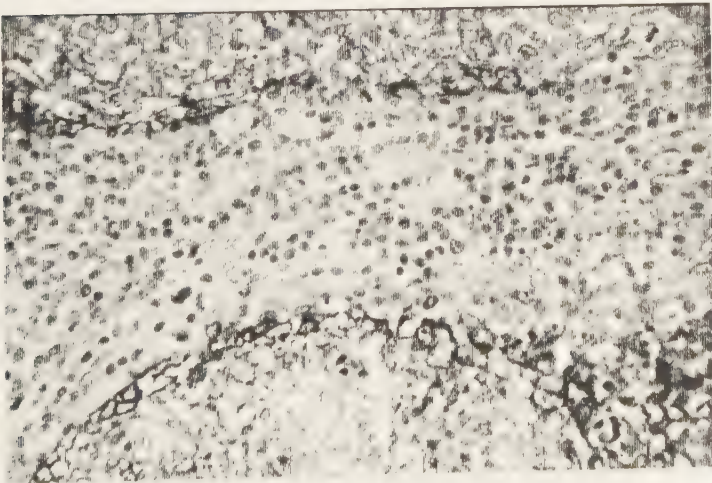


Abb. 24 Gering differenziertes Plattenepithelcarcinom der Tonsille, Obj. 25x
Antiserum: CEA
Netzförmige Anordnung der Antigenreaktion in gering differenzierten Ca-Zellen. Die Tumorränder sind verstärkt positiv. (Siehe auch Abb. 14 und 15 TPA)

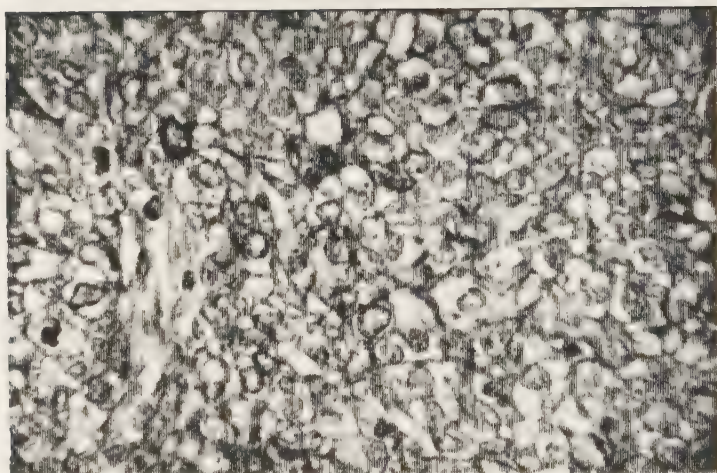


Abb. 25 Ausschnitt aus Abb. 23, Obj. 40x
Deutliche Plasma- und Membrananfärbung der entdifferenzier-
ten Tumorzellen

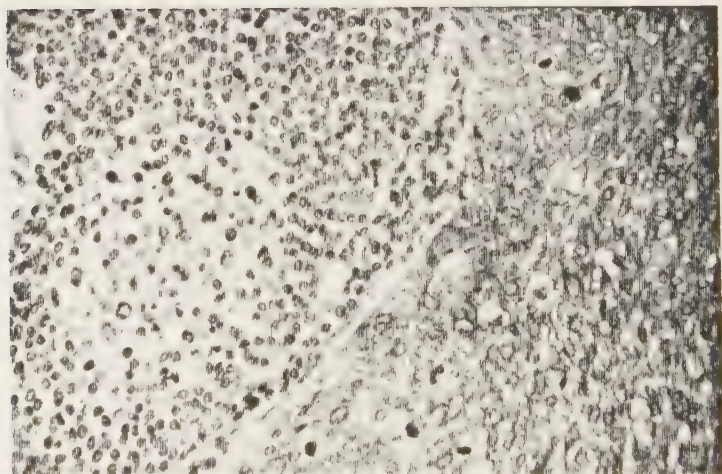


Abb. 26 Metastase desselben Präparates wie Abb. 24 und 25, Obj. 25x
Antiserum: CEA
Netzförmig angeordnete Ca-Zellen der Metastase mit Übergang
zum lymphatischen Gewebe

Tabelle 6: Blutgruppe A - Primärtumore

Bewertung	gesamt horizontal	Malignitätsgrad nach WHO		Alter		pTN-Status	
		I	II	≤ 59	> 59	Gruppe 1 Stadium III	Gruppe 2 Stadium IV
+++	0						
++	1				1	1	
+	3	2	1		2 1	3	
+	2		2		1 1	1	1
0	3		2		1 2	3	
gesamt vertikal	9	2	5	2	4 5	8	1

3.2.7 Blutgruppe A - Primärtumore

3.2.7.1 Die Reaktionsbewertung der Primärtumore in Beziehung
zum Malignitätsgrad nach WHO

1. Beschreibung (horizontal)

- 1.1 3fach reagierende Carcinome sind nicht vorhanden. 1/1 (100 %) der 2fach positiven Carcinome ist gering differenziert.

I. Aussage:

Alle 100 % der gering reagierenden Carcinome sind hoch und mäßig differenziert.

- 1.2 2/3 (67 %) der gering reagierenden Carcinome sind hoch differenziert, 1/3 (33 %) ist mäßig differenziert.

- 1.3 2/2 (100 %) der vereinzelt reagierenden Carcinome sind mäßig differenziert.

- 1.4 2/3 (67 %) der nicht reagierenden Carcinome sind mäßig differenziert, 1/3 (33 %) ist gering differenziert.

II. Aussage:

75 % der gering und gut reagierenden Carcinome sind hoch und mäßig differenziert.

- 1.5 Von 4 gering und gut reagierenden Carcinomen sind 2/4 (50 %) hoch differenziert, 1/4 (25 %) ist mäßig, ebenso viele gering differenziert.

III. Aussage:

80 % der vereinzelt und gar nicht reagierenden Carcinome sind mäßig differenziert.

- 1.6 4/5 (80 %) der vereinzelt und gar nicht reagierenden Carcinome sind mäßig differenziert, 1/5 (20 %) ist gering differenziert.

2. Beschreibung (vertikal)

- 2.1 2/2 (100 %) der hoch differenzierten Carcinome reagieren 1fach positiv.

IV. Aussage:

Alle (100 %) hoch differenzierten Carcinome reagieren 1fach.

- 2.2 1/5 (20 %) der mäßig differenzierten Carcinome reagieren 1fach, 2/5 (40 %) vereinzelt und genauso viele gar nicht.

V. Aussage:

80 % der mäßig differenzierten Carcinome reagieren vereinzelt oder gar nicht.

- 2.3 1/2 (50 %) der gering differenzierten Carcinome reagiert gut, genauso viele gar nicht!

Zusammenfassung:

Alle 1fach positiven Carcinome sind hoch und mäßig differenziert, alle hoch differenzierten reagieren 1fach positiv, 75 % der gering und gut reagierenden Carcinome sind hoch und mäßig differenziert. 80 % der vereinzelt und gar nicht reagierenden Carcinome sind mäßig

differenziert, 80 % der mäßig differenzierten reagieren vereinzelt und gar nicht.

Die gering differenzierten Carcinome reagieren zur Hälfte gar nicht, zur Hälfte gut.

Die Intensität der Reaktionen tendiert also in die entgegengesetzte Richtung wie der Malignitätsgrad.

3.2.7.2 Die Reaktionsbewertung in Beziehung zum Alter und zum pTN-Status

1. Beschreibung (horizontal)

- 1.1 Unter den 9 Carcinomen von Patienten mit Blutgruppe A ist keiner 3fach positiv.

1/9 (11 %) hat 2fach reagiert.

Der Patient ist älter als 59 Jahre.

Das Carcinom befindet sich im Stadium

III bzw. Gruppe 1 des pTN-Status.

- 1.2 Von den 3/9 (33 %) der 1fach positiven Carcinome gehören 2/3 (67 %) in die Altersgruppe der jünger oder gleich 59jährigen, 1/3 (33 %) in die der älteren. Alle 3 sind der Gruppe 1 des pTN-Status zuzuordnen.

- 1.3 Von den 2/9 (23 %) der vereinzelt positiven Carcinome gehört jeweils 1/2 (50 %) in die Gruppe der jünger oder gleich 59jährigen und 1 in die der älteren. Beim pTN-Status ist 1 dem Stadium III (Gruppe 1) und 1 dem Stadium IV (Gruppe 2) zuzuordnen.

- 1.4 Von 3/9 (33 %) der Carcinome ohne Reaktionen gehörte 1/3 (33 %) zu den jünger oder gleich 59jährigen und 2/3 (67 %) zu den älteren. Alle 3/3 (100 %) gehören zur Gruppe 1 des pTN-Status.

I. Aussage:

60 % der vereinzelt und gar nicht reagierenden Carcinome gehören zu Patienten, die älter als 59 Jahre sind. 80 % dieser Carcinome sind der Gruppe 1 des pTN-Status zuzuordnen.

- 1.5 3/5 (60 %) der vereinzelt und gar nicht reagierenden Carcinome gehören zu Patienten, die älter als 59 Jahre sind, 2/3 (40 %) zu den jüngeren. 4/5 (80 %) dieser Tumore gehören in die Gruppe 1 des pTN-Status und 1/5 (20 %) in die Gruppe 2.

II. Aussage:

Alle gering und gut reagierenden Carcinome gehören zum Stadium III bzw. zur Gruppe 1 des pTN-Status.

- 1.6 Die 4 gering und gut reagierenden Carcinome sind folgendermaßen verteilt:
4/4 (100 %) dieser Carcinome gehören in die Gruppe 1 des pTN-Status. 2/4 (50 %) gehören in die Gruppe der über 59jährigen, ebenso viele in die der Jüngeren.

2. Beschreibung (vertikal)

- 2.1 Von den jünger oder gleich 59jährigen haben 2/4 (50 %) Carcinome mit einer 1fach positiven, 1/4 (25 %) vereinzelte und ebenso viele keine Reaktion. Von den 5 Carcinomen der älteren Patienten haben 2/5 (40 %) keine Reaktion, die restlichen haben jeweils zu 1/5 (20 %) vereinzelte, geringe und 2fache Reaktionen.
- 2.2 3/8 (37,5 %) der Carcinome der Gruppe 1 des pTN-Status sind 1fach und ebenso viele gar nicht positiv. Jeweils 1/8 (12,5 %) sind 2fach und vereinzelt angefärbt. Das 1 Carcinom der Gruppe 2 ist vereinzelt positiv.

Zusammenfassung:

60 % der vereinzelt und gar nicht reagierenden Carcinome gehören zu Patienten, die älter als 59 Jahre sind, und 80 % dieser Carcinome sind in der Gruppe 1 des pTN-Status zu finden.

Demgegenüber sind 100 % der 1fach und 2fach reagierenden Tumore ebenfalls in der Gruppe 1 des pTN-Status zu finden.

Die Reaktionsstärke tendiert also in entgegengesetzter Richtung wie das Alter.

Hinsichtlich der Intensität und des pTN-Status kann keine eindeutige Tendenz festgestellt werden.

Tabelle 7 : Blutgruppe-A - Lymphknotenmetastasen

Bewertung	gesamt horizontal	Malignitätsgrad nach WHO			Alter	
		I	II	III	≤ 59	> 59
+++	0					
++	1		1		1	
+	2	1		1		2
±	2		2		1	1
0	4		1	3	2	2
gesamt vertikal	9	1	4	4	4	5

3.2.8 Blutgruppe-A - Lymphknotenmetastasen

3.2.8.1 Die Reaktionsbewertung der Lymphknotenmetastasen in Beziehung zum Malignitätsgrad nach WHO

1. Beschreibung (horizontal)

- 1.1 3fach positive Metastasen sind nicht vorhanden.
Die 1 (100 %) 2fach positive Metastase ist mäßig differenziert.

- 1.2 (50 %) der gering reagierenden Metastasen ist hoch differenziert, 1/2 (50 %) gering differenziert.

I. Aussage:

100 % der vereinzelt reagierenden Metastasen sind mäßig differenziert.

- 1.3 Die beiden vereinzelt reagierenden Metastasen sind mäßig differenziert.
- 1.4 3/4 (75 %) der nicht reagierenden Metastasen sind gering differenziert, 1/4 (25 %) ist mäßig differenziert.

II. Aussage:

75 % der nicht reagierenden Metastasen sind gering differenziert.

- 1.5 Die 3 gering und gut reagierenden Metastasen sind jeweils zu 1/3 (33 %) in allen Malignitätsgraden zu finden.
- 1.6 Die 6 vereinzelt und nicht reagierenden Metastasen sind jeweils zur Hälfte mäßig und gering differenziert.

III. Aussage:

Alle vereinzelt und nicht reagierenden Metastasen sind mäßig und gering differenziert.

2. Beschreibung (vertikal)

- 2.1 Die 1 (100 %) hoch differenzierte Metastase ist gering positiv.

- 2.2 1/4 (25 %) der mäßig differenzier-
ten Metastasen reagieren 2fach, ge-
nauso viele gar nicht, 2/4 (50 %)
vereinzelte.

IV. Aussage:

75 % der mäßig differenzier-
ten Metastasen reagieren
vereinzelte und gar nicht.

- 2.3 3/4 (75 %) der gering differen-
zierten Metastasen reagieren
nicht, 1/4 (25 %) reagiert ge-
ring.

V. Aussage:

75 % der gering differen-
zierten Metastasen reagie-
ren gar nicht.

Zusammenfassung:

100 % der vereinzelte reagierenden Metastasen sind mäßig differen-
ziert. Alle vereinzelte und nicht reagierenden Metastasen sind mäßig
und gering differenziert.

75 % der nicht reagierenden Metastasen sind gering differenziert,

75 % der gering differenzierten Metastasen reagieren nicht, und
ebenso viele der mäßig differenzierten Metastasen reagieren verein-
zelte und gar nicht.

Somit kann man sagen, daß die Reaktionsstärke und der Malignitäts-
grad in entgegengesetzte Richtungen tendieren.

3.2.8.2 Die Reaktionsbewertung der Lymphknotenmetastasen in
Beziehung zum Alter

1. Beschreibung (horizontal)
 - 1.1 3fach positive Reaktionen sind nicht zu finden. 1/9 (11 %) der LK-Metastasen ist zweifach positiv.
Der Patient ist jünger oder gleich 59 Jahre.
 - 1.2 2/9 (22 %) der LK-Metastasen haben gering reagiert und gehören in die Altersgruppe der über 59jährigen.
 - 1.3 Ebenfalls 2/9 (22 %) der LK-Metastasen sind vereinzelt angefärbt.
Jeweils 1/2 gehört in die beiden Altersgruppen.
 - 1.4 4/9 (45 %) der LK-Metastasen sind ohne Reaktionen.
2/4 (50 %) dieser LK-Metastasen gehören zu der jüngeren Altersgruppe und 2/4 (50 %) zu der älteren.
 - 1.5 2/3 (67 %) der gering und gut reagierenden LK-Metastasen gehören zu Patienten, die älter als 59 Jahre sind, 1/3 (33 %) zu einem jüngeren. 3/6 (50 %) der vereinzelt und gar nicht positiven LK-Metastasen gehören in die Altersgruppe der Jüngeren und genauso viele in die der Älteren.

2. Beschreibung (vertikal)

- 2.1 2/4 (50 %) der Altersgruppe der jünger oder gleich 59jährigen zeigen LK-Metastasen ohne Anfärbung. Jeweils 1/4 (25 %) zeigt eine 2fache und vereinzelte Reaktion.
Jeweils 2/5 (40 %) der über 59jährigen zeigen eine geringe und keine Reaktion, während 1/5 (20 %) vereinzelte Reaktionen aufweist.

Zusammenfassung:

Hinsichtlich der Intensität der Reaktionen und des Alters ist bei den LK-Metastasen keine gemeinsame Tendenz feststellbar.

3.2.9 Blutgruppe A - Vergleich der Reaktionen der Primärtumore und ihrer Lymphknotenmetastasen

Beschreibung:

Von den 9 Fällen mit Blutgruppe A zeigen 4/9 (44 %) verschieden angefärbte Primärtumore und LK-Metastasen.

Bei 3/4 (75 %) dieser letztgenannten Fälle reagieren die Primärtumore besser als ihre LK-Metastasen. In 1/4 (25 %) dieser Beispiele reagiert die LK-Metastase besser, und zwar um 2 Bewertungseinheiten (+ / ++).

In 2/3 (67 %) der Fälle, in denen die Primärtumore besser reagieren, beträgt die Bewertungsdifferenz 1 Einheit, in 1/3 (33 %) 2 Einheiten.

Aussage:

44 % der untersuchten Beispiele zeigen Carcinome mit unterschiedlich angefärbten LK-Metastasen. Davon reagieren zu 75 % die Primärtumore besser, und zwar meistens (67 %) um 1 Bewertungseinheit.

Zusammenfassung:

Sowohl bei den Primärtumoren als auch bei den LK-Metastasen ist festzustellen, daß der Malignitätsgrad und die Intensität der Reaktionen in entgegengesetzte Richtungen tendieren, daß also die niedrig differenzierten Tumore sich nur wenig anfärben.

Die Primärtumore verhalten sich bezüglich der Reaktionsbewertung und des Alters genauso. Bei den LK-Metastasen ist in den Altersgruppen kein besonderer Unterschied feststellbar.

Beim pTN-Status sind ebenfalls keine Reaktionsschwerpunkte auszumachen.

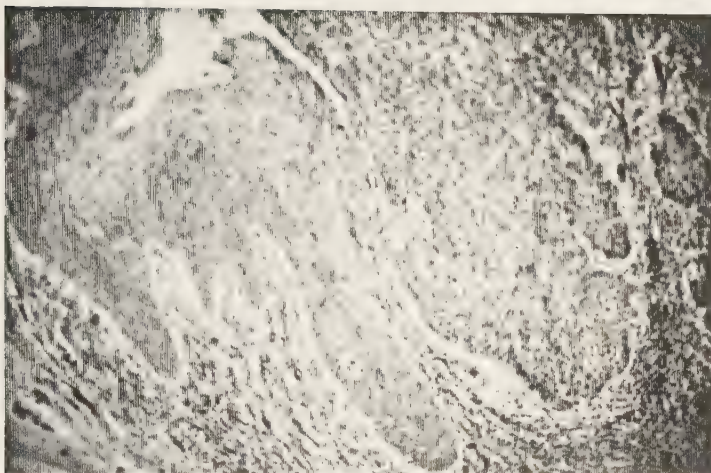


Abb. 27 Gut bis mäßig diff. verhorntes Plattenepithelcarcinom der Zunge, Obj. 10x
Antiserum: Blutgruppe A
Deutlich erkennbarer Übergang des normalen Plattenepithels links im Bild zum kranken Epithel rechts. Die Basalzellen des normalen Epithels sind negativ, das Stratum spinosum ist positiv mit abnehmender Intensität zur Oberfläche (umgekehrt wie beim CEA, s. Abb. 17). Die Tumorzellen reagieren nicht mehr!

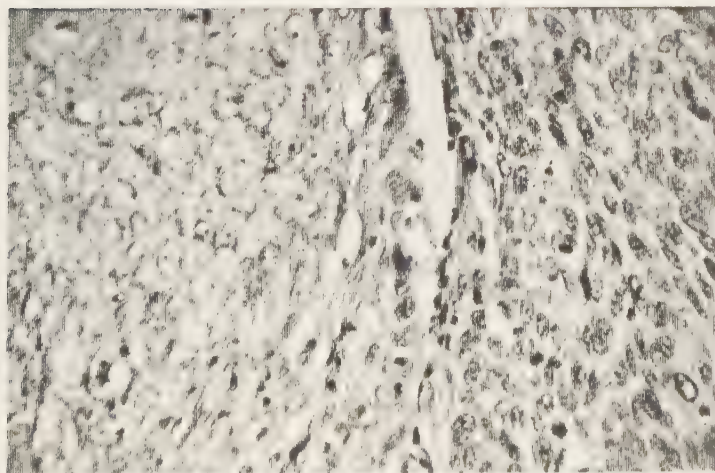


Abb. 28 Ausschnitt aus Abb. 27, Obj. 25x
Positive Stachelzellen neben negativen Tumorzellen

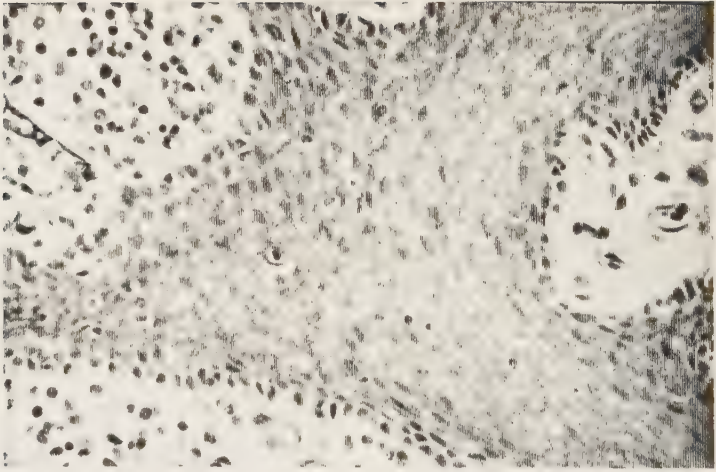


Abb. 29 Normales Plattenepithel aus dem Mundhöhlenbereich, Obj. 25x
Antiserum: Blutgruppe A
Die Basalzellen sind negativ, die Stachelzellen stark positiv

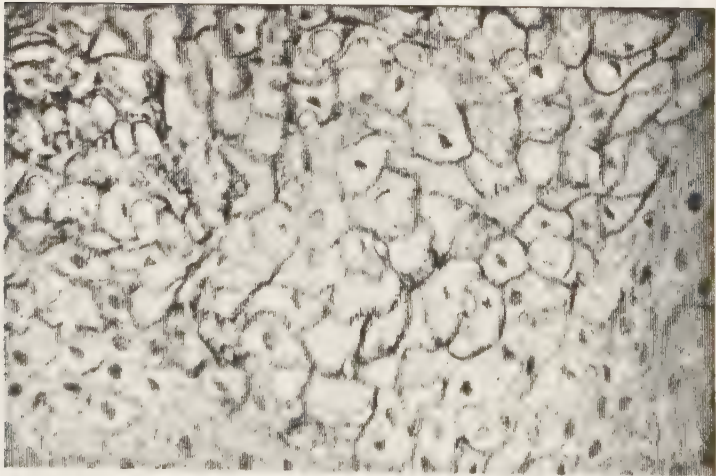


Abb. 30 Ausschnitt aus Abb. 29
Deutliche Reaktionen der Zelloberflächen und Interzellular-
substanzen

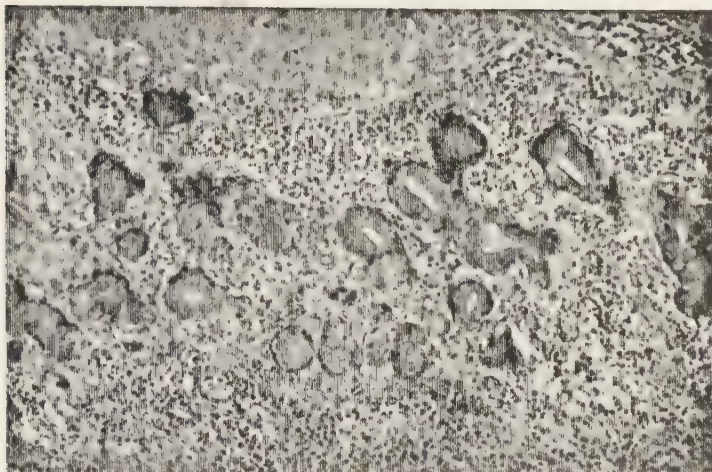


Abb. 31 Drüsenanteile aus dem Mundhöhlenbereich, Obj. 10x
Antiserum: Blutgruppe A
Starke Reaktionen der mukösen Drüsenstücke. (Vergleiche dazu
Abb. 5 und 6 TPA, Abb. 19 CEA)

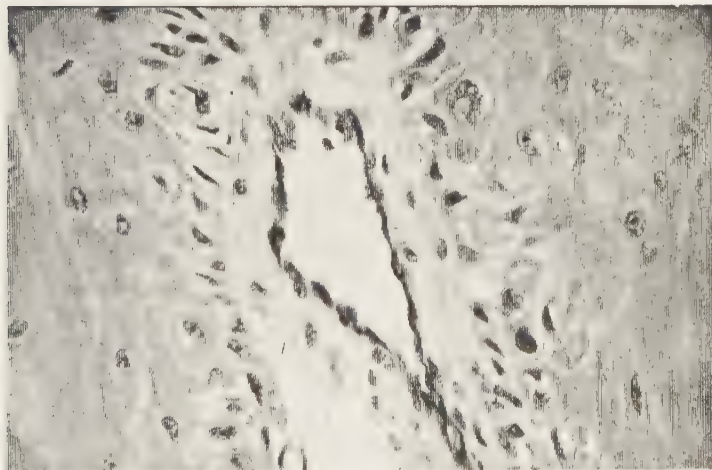


Abb. 32 Drüsenausführungsgang aus dem Mundhöhlenbereich, Obj. 25x
Antiserum: Blutgruppe A
Deutlich reagierender innerer Epithelsaum eines Ausführungsganges

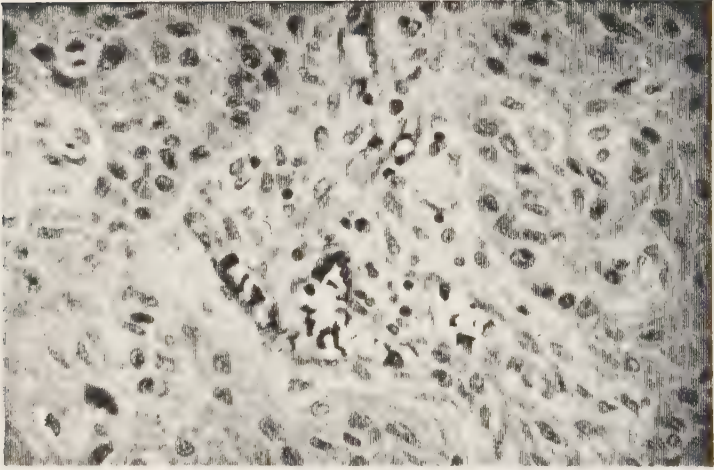


Abb. 33 Blutgefäß in einem gut diff. verhornten Plattenepithelcarcinom der Mundhöhle, Obj. 25x
Antiserum: Blutgruppe A
Starke Reaktion des Gefäßendothels und der Erythrozyten.
Daneben schwach reagierende Tumorzellen.

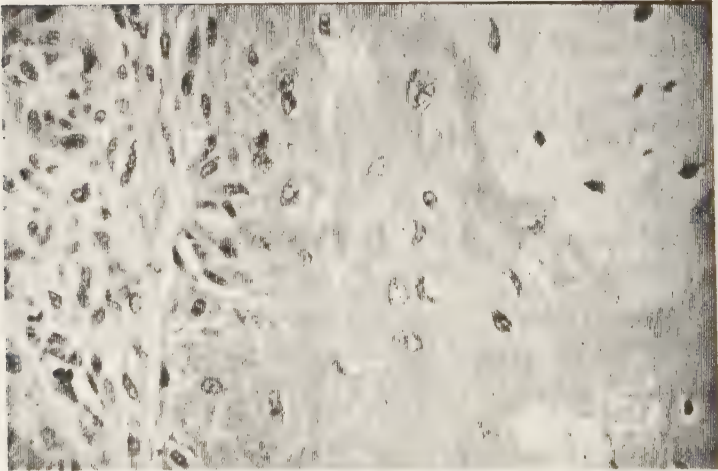


Abb. 34 Ausschnitt aus demselben Tumor wie Abb. 32, Obj. 25x
Antiserum: Blutgruppe A
Positive Intermediärzone neben negativen Rand- und keratinisierenden Zellen.

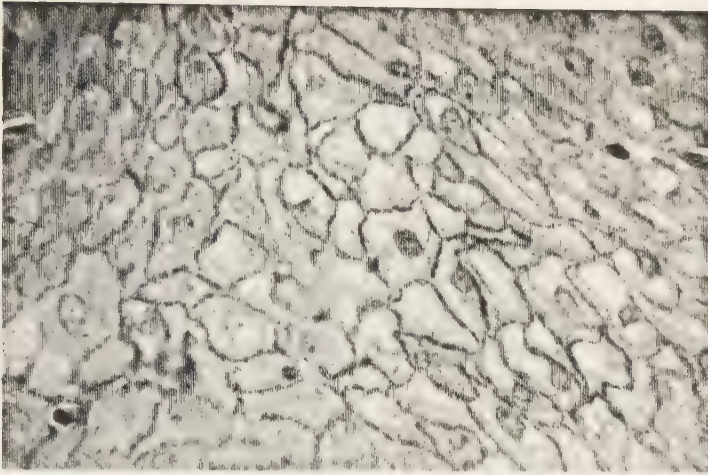


Abb. 35 Gering diff. verhorntes Plattenepithelcarcinom der Mundhöhle, Obj. 40x
Antiserum: Blutgruppe A
Als einzige Ausnahme zeigt dieses gering differenzierte Carcinom gute Reaktionen der netzartigen Antigenverteilung in den Tumorzellen. (Siehe auch Abb. 14, 15 TPA; 24, 25 CEA)

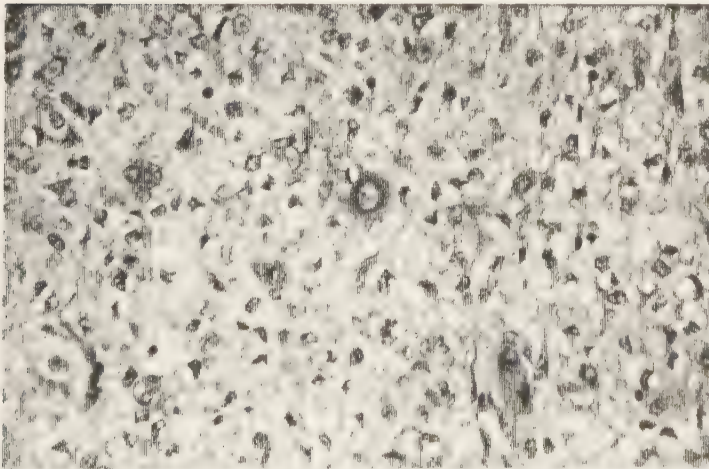


Abb. 36 Gering diff. Metastase des Primärtumors von Abb. 34, Obj. 25x
Antiserum: Blutgruppe A
Als einzige Ausnahme sind die vereinzelt Tumorzellen in dieser Metastase positiv.

3.2.10 Das Reaktionsverhalten der einzelnen Zellarten

3.2.10.1 TPA

1. Das Plattenepithel von gesunden Patienten zeigt mit TPA-Antiserum eine deutliche Anfärbung der Basalzellen. Die Stachelzellschicht weist vereinzelt positive Zellen mit Zytoplasma- und Membrananfärbung sowie einzelne größere Zellverbände mit Reaktionen auf. Das Stratum superficiale des Plattenepithels ist reaktionsfrei (s. Abb. 3).
2. Beim normalen mehrschichtigen Plattenepithel der Tumore ist im Gegensatz zu dem von Gesunden in der Basalzellschicht keine Reaktion festzustellen. In den anderen Epithelschichten findet man das gleiche Färbeverhalten wie beim Plattenepithel Gesunder.
3. Eine gute Anfärbung ist bei serösen Drüsen (s. Abb. 5 und 6 sowie Abb. 19 CEA und Abb. 31 Blutgruppe A) und lumenalem Epithel der Schweißdrüsen zu sehen.
Mucöse Drüsenanteile, Talgdrüsen, das Myoepithel der Schweißdrüsen, Fett, Bindegewebe, Muskulatur (s. Abb. 4), lymphatisches Gewebe, Gefäße mit Erythrozyten, Granulozyten und Nekrosen reagieren nicht mit TPA.
4. Die Plattenepithelcarcinome haben folgendes Reaktionsverhalten:
Die Randzellen der Tumore, die die Basalzellschicht des normalen Plattenepithels imitieren, zeigen in der Regel keine Anfärbung. Bei den untersuchten 46 Beispielen gibt es 5 Ausnahmen (11 %) mit deutlicher Zytoplasmareaktion (s. Abb. 10-12).
Davon sind 4 Carcinome gut differenziert und 1 gering.
Die mäßig ausgereiften Tumorzellen, die ein Äquivalent der Stachelzellen darstellen, sind in allen untersuchten Fällen, bei denen die Reaktion positiv war, angefärbt (s. Abb. 7 - 9), während die hoch differenzierten Horn produzierenden Zellen, die die oberste Plattenepithelschicht imitieren, mit TPA nicht rea-

gieren (s. Abb. 10 - 12). Die Keratose ist negativ, die Parakeratose vereinzelt positiv. Bemerkenswert ist, daß die Zellen der gering differenzierten Carcinome diffus in roten Netzen zusammenliegen, wobei vorwiegend die Plasmamembran angefärbt zu sein scheint (s. Abb. 13 - 15 sowie Abb. 24 - 26 CEA). Die stark proliferativen, invasiven Carcinom-Zellen zeigen ebenfalls in den meisten Fällen eine gute Reaktion (s. Abb. 15).

3.2.10.2 CEA

1. Das normale, mehrschichtige Plattenepithel Gesunder weist in der Basalzellschicht mit CEA-Antiserum keinerlei Anfärbung auf. Die Reaktion beginnt in der unteren Zellschicht des Stratum spinosum, um nach oben hin an Intensität zuzunehmen. Das Stratum superficiale reagiert sehr stark. Angefärbt haben sich immer, soweit das lichtmikroskopisch zu beurteilen war, sowohl das Zytoplasma als auch die Zellmembran (s. Abb. 17).
2. Beim CEA zeigt das normale Plattenepithel der Tumore die gleiche Anfärbung wie das gesunder Patienten.
3. Seröse Acini und Drüsengänge sind CEA positiv (s. Abb. 19 sowie Abb. 5 und 6 TPA, Abb. 31 Blutgruppe A).
Mucöse Drüsenanteile, Talgdrüsen, Myoepithel, Fett, Bindegewebe, Muskulatur, lymphatisches Gewebe, Gefäßendothel mit Erythrocyten, Granulocyten und Nekrosen (s. Abb. 18) reagieren nicht mit CEA.
4. Bei den Plattenepithelcarcinomen findet sich folgendes Färbemuster: Die Randzellen sind nicht positiv, die mittel- bis gut ausgereiften Carcinom-Zellen sind gut angefärbt, wobei die Farbintensität in Richtung Verhornung zunimmt (s. Abb. 20 - 22). Die Parakeratose ist positiv, Keratin jedoch negativ. In gering differenzierten Carcinomen zeigen die Zellen, wie beim TPA eine netzförmige Antigenverteilung des CEA mit homogener Zytoplasma-

reaktion. Die Anfärbung ist aber kräftiger und vor allem fleckförmiger als beim TPA (s. Abb. 13 - 15 TPA).

Es gibt beim CEA aber unter diesen Carcinomen mit Malignitätsgrad III 2 negative Ausnahmen, während sich beim TPA ein einheitliches Färbeverhalten findet.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die gut und mäßig differenzierten Carcinome mit CEA-Antiserum das normale Plattenepithel sowohl gesunder als auch tumorkranker Patienten in ihrem Reaktionsverhalten nachahmen.

3.2.10.3 Blutgruppe A

1. Das normale mehrschichtige Plattenepithel gesunder und tumor- kranker Patienten zeigt mit dem Blutgruppe-A-Antiserum folgende Anfärbung:

Die Basalzellen färben sich nicht an, die mittleren Zellschichten des Stratum spinosum zeigen positive Reaktionen mit einer nach oben hin abnehmenden Farbintensität (umgekehrt wie beim CEA!).

Das Stratum superficiale ist negativ (s. Abb. 27 - 30).

2. Bindegewebe, Muskulatur, Talgdrüsen, Myoepithel, lymphatisches Gewebe, in den meisten Fällen auch seröse Drüsen und Nekrosen reagieren nicht mit dem Antiserum. Die mukösen Drüsen mit Ausführungsgängen (s. Abb. 31, 32 sowie Abb. 5 und 6 TPA und Abb. 9 CEA), Gefäßendothel und Erys färben sich gut an (s. Abb. 33). In manchen Präparaten zeigen die Erys nebeneinander ein unterschiedliches Färbeverhalten. Einige färben sich gut und einige nur schwach, fast gar nicht an.
3. Die Plattenepithelcarcinome färben sich mit Anti-Blutgruppe-A-Serum folgendermaßen an: Die Randzellen der Tumore sind negativ,

die mäßig ausgereiften Zellen zeigen eine Reaktion (s. Abb. 34), die in Richtung Ausdifferenzierung abnimmt, das Horn und die Parakeratose reagieren nicht. Die meisten gering differenzierten Carcinome zeigen keine Anfärbung mehr (s. Abb. 35), während die höher differenzierten noch positiv sind. Die infiltrierenden, proliferativen Zellen und die ausgereiften zeigen fast immer keine Reaktion (s. Abb. 36), während in allen Fällen die mäßig differenzierten Zellen die stärksten Anfärbungen aufweisen. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der Differenzierungsgrad der Carcinome und die Farbintensität der Carcinome eine gewisse Korrelation zeigen. In allen Fällen sind bei den mäßig ausgereiften Zellen die besten Reaktionen zu finden.

4. DISKUSSION

An 23 Mundhöhlen- und Oropharynxcarcinomen und den dazugehörigen Lymphknotenmetastasen sowie an 5 Fällen gesunder Mundschleimhaut wurde mittels einer indirekten enzymkonjugierten Immunperoxidase-methode die Antigenproduktion der Krebszellen mit TPA-, CEA- und Blutgruppe-A-Antiserum untersucht. Mit dem Blutgruppe-A-Antiserum wurden nur die 9 Primärtumore und ihre Lymphknotenmetastasen behandelt, die gesichert die Blutgruppe A aufwiesen. Es wurde das Reaktionsverhalten der Carcinomzellen gegenüber den verschiedenen Antiseren unter folgenden Gesichtspunkten miteinander verglichen:

1. Welche Zellen reagieren mit den Antiseren?
2. Wieviele Zellen zeigen eine Reaktion und wie intensiv ist diese? Letztere Fragestellung wird subsumiert unter dem Begriff der Reaktionsstärke bzw. der Reaktionsintensität (s. Tabelle 1).
3. Vergleich von Reaktion, Intensität und Lokalisation der Antigene TPA, CEA und Blutgruppe A untereinander.
4. Vergleich der Primärtumore und ihrer Lymphknotenmetastasen bezüglich der Reaktionen mit den jeweiligen Antigenen.

4.1 Zellart

4.1.1 TPA

Nach der Behandlung mit TPA-Antiserum zeigt das normale Plattenepithel gesunder Mundhöhlen- und Oropharynxschleimhaut eine deutliche Reaktion der Basalzellen (s. Tabelle 8). Diese Reaktion war zu erwarten, da die TPA-Produktion vorwiegend in den Basalzellen gesunder Plattenepithelien der Mund- und Oropharynxschleimhaut stattfindet (60). Im Stratum spinosum reagieren einzelne Zellen, im Stratum superficiale sind keine oder nur vereinzelte schwache Reaktionen zu finden (60).

Überraschenderweise reagieren die Basalzellen von den Tumorbereich umgebenden Plattenepithelien nicht mit dem Antiserum, während die Stachelzellen wieder vereinzelte und die Oberflächenzellen keine Reaktionen zeigen. Die Plattenepithelcarcinome und die Lymphknotenmetastasen zeigen gute Reaktionen in den mäßig ausdifferenzierten, mittleren Zellschichten der Tumornester. Die Randzellen (mit wenigen Ausnahmen s. Abb. 10, 11, 13) und die hoch differenzierten, Horn produzierenden Carcinomzellen sind dagegen negativ, ebenso die Keratose. Die Parakeratose reagiert vereinzelt. Bemerkenswert ist, daß in den Zellen der gering differenzierten Carcinome und Metastasen vorwiegend die Zellmembran reagiert, so daß die Tumorverbände netzförmige Antigenreaktionen zeigen. Bei gut und sehr gut differenzierten Mundhöhlen- und Oropharynxcarcinomen und Lymphknotenmetastasen reagieren dagegen die entdifferenzierten Carcinomzellen im Bereich der Invasionsfront (26) in den meisten Fällen sehr stark mit homogenem Cytoplasma (s. Abb. 4). Das die Tumore und Metastasen umgebende Gewebe reagiert unterschiedlich: Gute Reaktionen finden sich bei serösen Drüsen (s. Abb. 5 und 6) und dem luminalen Epithel der Schweißdrüsen. Andere Drüsenarten wie mucöse Drüsen, Talgdrüsen, das Myoepithel der Schweißdrüsen und ebenso Gewebe mesenchymaler Herkunft wie Zellen im Blut (Granulozyten, Erythrocyten), die des lymphatischen Gewebes sowie Gefäßendothel, Bindegewebe, Fett und Muskulatur reagieren nicht mit dem TPA-Antiserum. Nekrosen sind ebenfalls negativ.

Die unterschiedlichen Reaktionen der Basalzellen gesunder Plattenepithelien der Mund- und Oropharynxschleimhaut und die Reaktionen dieser Zellschicht des normalen, den Tumor umgebenden Plattenepithels waren nicht erwartungsgemäß. Denn offensichtlich verlieren die Basalzellen des gesunden Plattenepithels im Tumorrandbereich die Fähigkeit, TPA zu bilden. Andererseits zeigen die Zellen der gering differenzierten Carcinome und die entdifferenzierten Zellen der Invasionsfront, die vergleichsweise den Basalzellen entsprechen (24), sehr gute Reaktionen.

Da die wenig ausgereiften, randständigen Zellen der Tumornester,

die ebenfalls den Basalzellen ähneln sollen (24), bis auf wenige Ausnahmen nicht mit dem Antiserum reagieren, würde das wiederum mit der oben gemachten Beobachtung über Basalzellen von gesundem Plattenepithel im Carcinomrandbereich übereinstimmen.

Man könnte dieses Verhalten der Primärtumore und Metastasen folgendermaßen interpretieren:

1. Die Basalzellen von morphologisch scheinbar gesundem Plattenepithel der Mund- und Oropharynxschleimhaut im Tumorrandbereich haben sich in Wirklichkeit schon dahingehend verändert, daß sie analog den Randzellen der Plattenepithelcarcinome und der Metastasen keine Antigene mehr produzieren können. Diese Theorie widerspricht zwar vorangegangenen Studien, daß generell alle malignen Neoplasien TPA bilden sollen (7, 8, 71); sie wird aber wiederum durch neueste Arbeiten bestätigt (12), daß nicht nur zwischen den einzelnen Tumoren, sondern auch innerhalb der Tumore abhängig von den verschiedenen Proliferationsphasen unterschiedliche Antigenmuster vorhanden sind.
2. Die starken Reaktionen der als gering differenziert diagnostizierten Carcinome und entdifferenzierten Krebszellen im Invasionsbereich könnten damit erklärt werden, daß die Zellen in Wirklichkeit besser ausgereift sind, als dies lichtmikroskopisch erkennbar ist. Dies würde zu den guten Reaktionen der mäßig ausdifferenzierten mittleren Zellschichten der Carcinome passen.

Für die wenigen Ausnahmen (s. Abb. 10, 11, 13), bei denen die Randzellen der Tumornester positiv reagieren, gäbe es folgende Erklärungsmöglichkeiten:

1. Die Randzellen reagieren positiv analog zu den gering differenzierteren Carcinomen und Metastasen.
2. Die Randzellen sind trotz des morphologischen Erscheinungs-

bildet schon höher differenzierte Zellen (z.B. den Intermediärzellen vergleichbar) und reagieren deshalb positiv.

4.1.2 CEA

Im normalen Plattenepithel findet man mit CEA-Antiserum sowohl bei Gesunden als auch bei Tumorkranken folgende Reaktionen (s. Tabelle 8): Die Basalzellen reagieren nicht. Die unterste Schicht des Stratum spinosum reagiert schwach, nimmt aber nach oben deutlich an Intensität zu. Das Stratum superficiale ist stark positiv. Die Plattenepithelcarcinome und die Lymphknotenmetastasen zeigen das gleiche Reaktionsmuster: negative Randzellen mit zunehmender Reaktionsstärke der Zellen in Richtung Verhornung. Die Hornschicht färbt sich nicht an, die Parakeratose ist jedoch positiv. Wie beim TPA zeigen auch hier, bis auf einige gar nicht reagierende Ausnahmen, die gering differenzierten Carcinome starke Reaktionen in netzförmiger Anordnung. Hierbei reagiert aber nicht, wie beim TPA, die Zellmembran verstärkt, sondern das ganze Zytoplasma zeigt eine kräftige homogene Anfärbung - vergleichbar den TPA-Reaktionen entdifferenzierter Zellen im Tumordinvasionsbereich (15, 54, 80). Die negativen Ausnahmen unter den gering differenzierten Carcinomen beim CEA sind eventuell dahingehend zu interpretieren, daß die nicht reagierenden Zellen tatsächlich ganz undifferenziert sind und das Antigen noch nicht bilden können, während die positiven schon besser differenzierten Zellen entsprechen.

Das Reaktionsverhalten des normalen, unverhornten Plattenepithels und das der Tumornester entspricht dem der colorectalen Carcinome (15, 33, 69), Cervix-uteri-Carcinome (54), Mammacarcinome (82) und eigenen Beobachtungen, daß hoch differenzierte Tumore am meisten CEA bilden.

Bei unserer Untersuchung stellte sich jedoch andererseits auch heraus, daß die gering differenzierten Carcinome und Metastasen mit CEA-Antiserum sehr gute netzförmige Reaktionsmuster zeigen -

genauso wie beim TPA-Antiserum - oder in wenigen Fällen gar keine Reaktionen.

Dies könnte dahingehend interpretiert werden, daß die positiv reagierenden Krebszellen entgegen ihrem morphologischen Erscheinungsbild schon besser differenziert und in der Lage sind, CEA zu bilden, während die nicht reagierenden Zellen tatsächlich ganz undifferenziert sind.

Das die Tumore und Metastasen umgebende Gewebe reagiert mit CEA unterschiedlich:

Seröse Acini und Drüsengänge zeigen positive Reaktionen. Andere Drüsen - muköse Drüsen, Talgdrüsen, das Myoepithel von Schweißdrüsen - und mesenchymales Gewebe - Blutzellen, lymphatisches Gewebe, Bindegewebe, Fett -, sowie die Muskulatur und Nekrosen reagieren genauso wie beim TPA nicht mit CEA-Antiserum.

4.1.3 Blutgruppe A

Nach Behandlung des normalen Plattenepithels gesunder und krebserkrankter Patienten mit Blutgruppe-A-Antiserum zeigen wiederum die Basalzellen keine Reaktionen.

Dagegen reagieren die mittleren Schichten des Stratum spinosum mit abnehmender Tendenz in Richtung Oberfläche, also umgekehrt wie beim CEA beobachtet. Das Stratum superficiale ist negativ.

Diese Beobachtung stimmt mit der von Prendergast (64) überein, daß annähernd 5 Schichten über der Basalmembran im Stratum spinosum die Reaktionen am deutlichsten sind und nach oben hin abnehmen. Dies wird damit erklärt, daß das für die Produktion von Blutgruppensubstanz nötige Enzym Epimerase solange nicht in der erforderlichen Menge zur Verfügung steht, bis die Tochterbasalzelle bis zur 5. Zellreihe hinaufgewandert ist (38).

Andere Autoren dagegen behaupten, daß alle Schichten des normalen mehrschichtigen Plattenepithels das Isoantigen besitzen (25, 42, 46, 73, 74). Dabei wurde immer der Red-Cell-Adherence-Test - eine

Modifikation des Agglutinationstestes nach Coombs - angewendet.

Die Plattenepithelcarcinome verhalten sich genauso wie das normale Plattenepithel: Die Randzellen, die vergleichsweise die Basalzellen nachahmen (24), sind negativ, die mäßig ausdifferenzierten Zellen als Imitation des Stratum spinosum zeigen eine meist schwache Reaktion, die in Richtung höherer Differenzierung bzw. Verhornung abnimmt. Das Keratin und die Parakeratose sind negativ.

Positive Keratinreaktionen, wie sie gelegentlich beschrieben wurden (46, 73), konnten nicht festgestellt werden. Sie sind als passive Absorption von Blutgruppensubstanz der Speicheldrüse durch die oberflächlichen Zellschichten (73) bzw. als unspezifische Absorption von Isoantigenen oder Antikörpern oder als geringe immunologische Entdifferenzierung interpretiert worden (46).

Die infiltrierend wachsenden, stark proliferativen Zellen, die gering differenzierten Carcinome und die hoch differenzierten Carcinomzellen reagierten nicht mit dem Antiserum! Offensichtlich besitzen nur noch die mäßig ausdifferenzierten Carcinomzellen und die mittleren Zellschichten des Stratum spinosum des Plattenepithels das Blutgruppen-Antigen.

Die Blutgruppensubstanzen sind auf der Zelloberfläche in den Interzellularsubstanzen zwischen den Desmosomen lokalisiert worden. Da im Stratum spinosum die zwischenzelligen Räume erweitert und die Desmosomen verlängert sind, könnten hiermit die deutlichen Reaktionen in dieser Zellschicht in Zusammenhang gebracht werden. Die gleiche Erklärung gälte auch für die diese Zellschicht imitierenden Intermediärzellen der Tumornester.

Der Verlust des Blutgruppenantigens bei den gering differenzierten Plattenepithelcarcinomen und den proliferativen Krebszellen war aufgrund vorangegangener Studien (16, 19-22, 46, 64, 73) erwartet worden. Er wird interpretiert als das Ergebnis immunochemischer Entdifferenzierung im Verlauf der krebsigen Umwandlung der Zellen und ist analog zur morphologischen Entdifferenzierung aufzufassen (23, 42).

Diese immunologische Veränderung, die inkonstant ist und nicht dem

alles-oder-nichts-Prinzip unterliegt, wird daher als tumorassoziiert und nicht als tumorspezifisch interpretiert (45).

In malignen Tumoren der Mamma wird die Abwesenheit des Isoantigens in der Basalzellschicht und seine Anwesenheit in den besser differenzierten Schichten als Marker für eine höhere differenzierte Epithelzellfunktion interpretiert (74).

Diesen Theorien widerspricht aber, daß offensichtlich die hoch differenzierten, oberen Schichten des gesunden und kranken Plattenepithels keine Blutgruppensubstanzen produzieren. Die oben angeführte Enzymtheorie würde hier eine bessere Erklärung liefern.

Das die Tumore und Metastasen umgebende Gewebe zeigt folgendes Reaktionsverhalten:

Positiv reagieren muköse Drüsen mit Ausführungsgängen (s. Abb. 31 und 32), Gefäßendothel und Erythrocyten. Dabei zeigen in manchen Präparaten die Erythrocyten nebeneinander ein unterschiedliches Färbeverhalten. Manche färben sich gut, andere nur wenig oder gar nicht an. Dieses Phänomen könnte mit den verschiedenen Untergruppen der Blutgruppe A zusammenhängen, die nicht alle in gleicher Weise von dem Blutgruppe-A-Antiserum erfaßt werden können.

Negativ sind Bindegewebe, Muskulatur, Talgdrüsen, das Myoepithel der Schweißdrüsen, in den meisten Fällen auch seröse Drüsen mit Ausführungsgängen, Granulocyten und Nekrosen sowie das lymphatische Gewebe.

4.2 Reaktionsstärke

4.2.1 TPA - Die Korrelation der Reaktionsstärke in Beziehung zum Malignitätsgrad, Alter und pTN-Status - s. Tabelle 9

Mit dem TPA-Antiserum tendieren sowohl die untersuchten Primärtumore als auch ihre Lymphknotenmetastasen in ihrer Reaktionsintensität in gleicher Richtung wie der Malignitätsgrad und somit ent-

gegegengesetzt zu ihrem histologischen Differenzierungsgrad.

Das heißt, daß die gering differenzierten Carcinome mit Malignitätsgrad III die stärksten Reaktionen zeigen.

Offensichtlich wird das TPA nicht von allen Carcinomen in gleicher Menge produziert, sondern jeweils in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp.

Bezüglich des Alters ist festzustellen, daß die sehr gut reagierenden Carcinome und LK-Metastasen wesentlich häufiger in der höheren Altersgruppe vertreten sind als die wenig reagierenden. Daraus läßt sich insofern ein Zusammenhang zwischen Reaktionsstärke und Alter ableiten, als 80 % der über 61jährigen gering differenzierte Tumore und 71 % gering differenzierte Metastasen besitzen und diese ja besonders viel TPA produzieren.

4.2.2 CEA - Die Korrelation der Reaktionsstärke in Beziehung zum Malignitätsgrad, Alter und pTN-Status

Im Gegensatz dazu tendieren beim CEA-Antiserum Reaktionsstärke und Malignitätsgrad bei den Primärtumoren und ihren LK-Metastasen in entgegengesetzter Richtung. Die Intensität ist also am besten bei den histologisch hoch differenzierten Carcinomen und ihren Metastasen (15, 33, 54, 69, 82). Genauso wie bei der Behandlung mit dem TPA-Antiserum fällt auch hier, allerdings nur bei den Primärtumoren der gleiche Zusammenhang zwischen Reaktionsintensität und Alter auf, daß sich nämlich die Carcinome mit den stärksten Reaktionen in der höheren Altersgruppe befinden.

Da, wie oben aufgeführt, die Mehrzahl der über 61jährigen Patienten aber gering differenzierte Tumore besitzt, und diese nur wenig CEA produzieren, läßt sich hier kein Zusammenhang zwischen Reaktionsintensität und Alter feststellen.

Die LK-Metastasen zeigen in beiden Altersgruppen nahezu gleiches Färbeverhalten.

4.2.3 Blutgruppe A - Die Korrelation der Reaktionsstärke in Beziehung zum Malignitätsgrad, Alter und pTN-Status

Betrachtet man die Ergebnisse mit dem Blutgruppe-A-Antiserum, so findet man wie beim CEA die Tendenz, daß die Primärtumore und die LK-Metastasen mit dem Malignitätsgrad III kaum Reaktionen zeigen. Die besser differenzierten Carcinome und Metastasen reagieren dagegen stärker mit dem Antiserum. Dies entspricht der Feststellung verschiedener Autoren (19-22), daß die Tumorzellen das Blutgruppenantigen verlieren und daß eine Korrelation zwischen dem Atypiegrad und dem Antigenverlust besteht (16, 46).

Bei den Primärtumoren zeigt sich hinsichtlich der Reaktionsintensität und des Alters ein ähnlicher Zusammenhang wie zwischen Reaktionsstärke und Malignitätsgrad: Die höhere Altersgruppe besitzt die Carcinome mit nur schwachen oder gar keinen Reaktionen. Es läßt sich auch hier, wie beim TPA, insofern ein Zusammenhang zwischen Reaktionsstärke und Alter feststellen, als die gering differenzierten Tumore alle bei den Patienten angetroffen werden, die über 59 Jahre alt sind.

Bei den LK-Metastasen ist keine eindeutige Tendenz zwischen Reaktionsintensität und Alter feststellbar.

Da 87 % der Primärtumore unserer Patienten gemäß der Stadiengruppierung der TN-Klassifikation von 1979 (79) dem Stadium III und nur 13 % dem Stadium IV zugeordnet werden müssen, können aufgrund dieser ungleichen Relation die beiden Tumorstadien hinsichtlich ihrer Reaktionsintensität nicht miteinander verglichen werden.

4.3 Vergleich von Reaktion, Intensität und Lokalisation der Antigene TPA, CEA und Blutgruppe A untereinander

Vergleicht man das Reaktionsverhalten der 3 Antigene TPA, CEA und Blutgruppe A miteinander, so stellt man folgendes fest: Beim normalen Plattenepithel Gesunder findet man bei allen 3 Antiseren gute Reaktionen in der Stachelzellschicht, die beim TPA allerdings nur vereinzelt sind. Die Basalzellen reagieren nur mit dem TPA, während beim CEA und Blutgruppen-Antigen positive Reaktionen fehlen. Das Stratum superficiale als oberste Zellschicht ist nur beim CEA-Antiserum gut angefärbt und zeigt mit TPA und Blutgruppen-Antiserum keine Reaktionen.

Das normale Plattenepithel von Tumorpatienten weist bei allen 3 Antiseren in der Basalzellschicht keine Reaktionen auf. Hier besteht also ein Unterschied zum Plattenepithel Gesunder, wo sich das Stratum basale mit TPA-Antiserum anfärbt. Die Stachelzellen reagieren mit allen 3 Antiseren, wenn auch beim TPA nur vereinzelt. Die Oberflächenzellen zeigen nur beim CEA gute Reaktionen. Somit ist sowohl im Stratum spinosum als auch im Stratum superficiale kein Unterschied zum Plattenepithel Gesunder festzustellen. Beim Plattenepithelcarcinom und den Lymphknotenmetastasen lassen sich folgende Gemeinsamkeiten zusammenfassen:

1. Die Randzellen, die vergleichsweise den Basalzellen entsprechen (24), zeigen bis auf wenige Ausnahmen bei allen 3 Antiseren keine Reaktionen.
2. Die "Intermediärzellen", vergleichbar einer Imitation der Stachelzellen, reagieren in allen Fällen gut.
Die zentral liegenden, Horn bildenden Zellen, vergleichbar mit den Oberflächenzellen des normalen Plattenepithels, färben sich nur beim CEA gut an, weisen aber bei TPA und Blutgruppen-Antigen keine Reaktionen auf.
Die Orthokeratose färbt sich bei allen 3 Antiseren nicht an,

während die Parakeratose mit TPA vereinzelt, mit CEA gut und mit dem Blutgruppen-Antiserum gar nicht reagiert.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß das normale Plattenepithel von Tumorpatienten und die Plattenepithelcarcinome mit ihren Lymphknotenmetastasen in ihren einzelnen Zellschichten sowohl beim TPA als auch beim CEA und der Blutgruppe das gleiche Reaktionsverhalten zeigen (s. Tabelle 8). Das normale Plattenepithel Gesunder differiert gegenüber dem normalen Plattenepithel von Krebspatienten und den Carcinomen und Metastasen lediglich in der guten Anfärbung der Basalzellen beim TPA; mit CEA- und Blutgruppen-Antiserum reagieren diese jedoch negativ.

Die Orthokeratose ist bei allen Antiseren negativ, während die Parakeratose sich jedesmal anders darstellt: Beim TPA zeigt sie vereinzelt, beim CEA gute, bei der Blutgruppe keine Reaktionen. Bemerkenswert erscheint auch, daß das Antigenmuster in den gering differenzierten Primärtumoren und Metastasen bei allen 3 Antiseren - bis auf wenige Ausnahmen beim CEA - netzförmig verteilt zu sein scheint (s. Abb. 14, 25, 35).

Vergleicht man die die Tumore und Metastasen umgebenden Zellen und Gewebsteile hinsichtlich der 3 Antiseren miteinander, so lassen sich folgende Gemeinsamkeiten zusammenstellen: Bindegewebe, Fett, Muskulatur, lymphatisches Gewebe, Myoepithel von Schweißdrüsen, Talgdrüsen, Granulocyten und Nekrosen reagieren negativ sowohl mit TPA als auch mit CEA und Blutgruppe A-Antiserum. Unterschiede sind festzustellen hinsichtlich der serösen und mukösen Drüsen mit ihren Ausführungsgängen, des Gefäßendothels mit Erythrocyten und des luminalen Epithels der Schweißdrüsen. Dabei reagieren die mukösen Drüsen mit ihren Ausführungsgängen, das Gefäßendothel und - wie zu erwarten - die Erythrocyten mit dem Blutgruppen-Antiserum positiv, wobei sich vereinzelt schwache oder keine Reaktionen bei den Erythrocyten finden lassen. Dies könnte durch die unterschiedlichen Untergruppen der Blutgruppe A bedingt sein (s. Punkt 4.1.3). Die serösen Drüsen sind beim Blutgruppen-Antiserum negativ. Bei TPA und CEA finden wir dagegen positive Reaktionen bei den serösen Drü-

sen und Ausführungsgängen und negative bei den mukösen. Das luminale Epithel ist lediglich beim TPA positiv. Es läßt sich also feststellen, daß die Hypothese dieser Arbeit (s. Einleitung und Abb. 1) weitestgehend bestätigt wird.

4.4 Vergleich der Primärtumore und ihrer Lymphknotenmetastasen bezüglich der Reaktionen mit den jeweiligen Antigenen

Vergleicht man die Primärtumore und ihre Lymphknotenmetastasen bezüglich ihrer Reaktionen mit dem TPA-, CEA- und Blutgruppe-A-Antigen untereinander, so scheinen die Metastasen in einigen Fällen das Muster der Primärtumore besser wiederzugeben (s. Tab. 1.2). Das heißt z.B., daß die netzförmige Anordnung der Antigene in einer gering differenzierten Metastase deutlicher ausgeprägt ist als im Primärtumor. Die einzelnen Zellschichten zeigen aber in den Tumoren das gleiche Reaktionsverhalten wie in den Metastasen (s. Tabelle 8 und Diskussionspunkt 4.3).

Betrachtet man dagegen die qualitativ-quantitative Bewertung der Reaktionen (s. Tabelle 1) von Primärtumoren und Metastasen bei den 3 Antiseren, so stellt man folgendes fest:

1. TPA (s. Tabelle 1 und unter Punkt 3.2.3): Bei 39 % der Fälle mit TPA-Antiserum sind die Tumore und ihre Metastasen verschieden angefärbt, bei 61 % gleichmäßig. In den Beispielen, wo eine unterschiedliche Reaktionsstärke zu finden ist, reagieren zu 78 % die LK-Metastasen besser als die Primärtumore. In 43 % dieser letztgenannten Fälle beträgt die Bewertungsdifferenz 2 Einheiten (z.B. Tumor +, LK-Metastase +++), bei den übrigen 57 % nur 1 Einheit.
2. CEA (s. Tabelle 1 und unter Punkt 3.2.6): In 43 % der Beispiele mit CEA-Antiserum reagieren die Mundhöhlen- und Oropharynx-

carcinome und ihre Metastasen unterschiedlich, demnach in 57 % gleich. In 80 % der Fälle mit verschiedenen Reaktionen zeigen die LK-Metastasen eine intensive Färbung. Dabei betragen die Bewertungsdifferenzen in 67 % 2 Einheiten (s.o.), bei den restlichen 33 % nur 1 % Einheit.

3. Blutgruppe A (s. Tabelle 2 und unter Punkt 3.2.9): 44 % der untersuchten Beispiele zeigen Carcinome mit unterschiedlich angefärbten Lymphknotenmetastasen. Im Gegensatz zu TPA und CEA reagieren dabei erwartungsgemäß die Primärtumore in 75 % der Fälle besser als die Metastasen, und zwar in 33 % um 2 Bewertungseinheiten (s.o.) und in den übrigen Fällen um 1 Einheit.

Man kann also sagen, daß sich bei allen 3 Antiseren durchschnittlich 42 % der Mundhöhlen- und Oropharynxcarcinome und ihrer Metastasen unterschiedlich anfärben. Dabei sind, wie erwartet (s. Einleitung), sowohl beim TPA als auch beim CEA die Lymphknotenmetastasen besser angefärbt als die Primärtumore. Bei der Blutgruppe ist es umgekehrt. Da der Unterschied in der Bewertung aber in den meisten Fällen nur 1 Einheit - z.B. ++ und +++ beträgt, kann er nicht als signifikant bezeichnet werden. Dennoch ist bei allen 3 Antiseren eine Tendenz festzustellen, daß Lymphknotenmetastasen mehr Tumorantigene zu produzieren (CEA und TPA) bzw. zu unterdrücken (Blutgruppe A) scheinen als die Primärtumore.

Tabelle 8: Das Reaktionsverhalten der Zellschichten

		TPA	CEA	BG
normales Platten- epithel Gesunder	Stratum basale	+	-	-
	Stratum spinosum	<u>+</u>	+	+
	Stratum superficiale	-	+	-
normales Platten- epithel der Tumore	Stratum basale	-	-	-
	Stratum spinosum	<u>+</u>	+	+
	Stratum superficiale	-	+	-
Plattenepithel- carcinom und Lk-Metastasen		x		
	Randzellen	-	-	-
	Intermediärzellen	+	+	+
	Keratinisierende Zellen	-	+	-
	Orthokeratose/ Parakeratose	-/ <u>+</u>	-/+	-/-

Zeichenerklärung:

- + : gute Reaktionen
- + : vereinzelte Reaktionen
- : keine Reaktionen
- x : 3 Ausnahmen mit positiven Reaktionen

Tabelle 9 : Die Tendenz der Reaktionsbewertung in Beziehung zum
Malignitätsgrad, Alter und pTN-Status

Reaktions- bewertung in Beziehung zum	T P A		C E A		B G	
	Primär- tumore	Lymph- knoten- meta- stasen	Primär- tumore	Lymph- knoten- meta- stasen	Primär- tumore	Lymph- knoten- meta- stasen
Malignitäts- grad	+	+	-	-	-	-
Alter	+	+	+	+/-	-	+/-
pTN-Status	+/-		+/-		+/-	

Zeichenerklärung: + : tendenziell gleichläufig

- : tendenziell gegenläufig

+/- : nicht eindeutig

5. ZUSAMMENFASSUNG

An insgesamt 46 Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx, bestehend aus 23 Primärtumoren mit den dazugehörigen Lymphknotenmetastasen, und 5 normalen Plattenepithelien aus dem Mundhöhlen- und Oropharynx-bereich wurde das Antigenverhalten von TPA, CEA und der Blutgruppensubstanz A mit einer indirekten enzymkonjugierten Immunperoxidase-methode untersucht. Dabei können folgende Ergebnisse festgestellt werden:

1. Über das Reaktionsverhalten der Zellen bei TPA-, CEA- und Blutgruppen A-Antigen (s. Tabelle 8):

- 1.1 Das Stratum basale des normalen Plattenepithels von Gesunden und Krebskranken reagiert bei allen 3 Antiseren negativ. Eine Ausnahme besteht beim TPA-Antiserum bei gesunden Patienten. Hier zeigen die Basalzellen erwartungsgemäß gute Reaktionen (60), während der offensichtliche Verlust dieses Antigens in den Basalzellen von morphologisch scheinbar gesundem Plattenepithel, das den Tumor umgibt, unerwartet war.
- 1.2 Die Randzellen der Tumornester, vergleichbar den Basalzellen des normalen Plattenepithels (24), zeigen mit den genannten Antiseren keine Reaktionen. 3 Ausnahmen gibt es wiederum beim TPA mit guten Anfärbungen. Die negativen Reaktionen der Tumorrandzellen beim TPA passen zu dem Bild der negativ reagierenden Basalzellen von mikroskopisch gesunden, den Tumorrandbereich bildenden Plattenepithelien. Auch hier wurden positive Reaktionen erwartet, da ja das TPA im Plattenepithel gesunder Mundschleimhaut vorwiegend von den Basalzellen gebildet wird (60). Bei den drei mit TPA-Antiserum positiv reagierenden Ausnahmen könnte es sich um Zellen handeln, die zwar nach ihrem morphologischen Erscheinungsbild entdifferenziert scheinen, die aber tatsächlich besser differenzierte Intermediärzellen sind. Das könnte bedeuten, daß TPA auch ein Differenzierungsantigen ist.

- 1.3 Das Stratum spinosum zeigt bei allen behandelten Plattenepithelien ein positives Reaktionsverhalten, wenn auch beim TPA nur vereinzelt (60).
- 1.4 Die Intermediärzellen der Carcinome, die am ehesten mit den Stachelzellen zu vergleichen sind (24), zeigen ausnahmslos ein positives Reaktionsverhalten.
- 1.5 Das Stratum superficiale der normalen Plattenepithelien Gesunder und Krebskranker ist nur nach Behandlung mit dem CEA-Antiserum positiv. Sowohl beim TPA als auch bei dem Blutgruppen-A-Antiserum reagiert es nicht (60).
- 1.6 Die verhornenden Zellen der Tumore, möglicherweise eine Nachahmung der Oberflächenzellen (24), verhalten sich bei allen 3 Antiseren genauso wie das Stratum superficiale der gesunden Plattenepithelien: beim CEA-Antiserum finden sich positive Reaktionen, beim TPA- und Blutgruppen-A-Antiserum keine Reaktionen.
- 1.7 Die Parakeratose zeigt beim CEA gute, beim TPA vereinzelte und bei der Blutgruppe keine Reaktionen. Die Orthokeratose reagiert bei allen 3 Antiseren negativ.
2. Die Tendenz der Reaktionsbewertung bei den 3 Antiseren in Beziehung zum Malignitätsgrad, Alter und pTN-Status (s. Tab. 9):
 - 2.1 Nach Behandlung mit dem TPA-Antiserum tendieren sowohl die Primärtumore als auch ihre LK-Metastasen in die gleiche Richtung wie der Malignitätsgrad. Das heißt, je höher der Malignitätsgrad, desto intensiver sind die Farbreaktionen.
Mit dem CEA- und dem Blutgruppen-A-Antiserum zeigen dagegen die Tumore und Metastasen eine gegenläufige Tendenz zum Malignitätsgrad, d.h. je höher der Malignitätsgrad, desto geringer sind die Reaktionen.

2.2 Beim TPA-Antiserum läßt sich sowohl bei den Primärtumoren als auch bei den Metastasen in Beziehung zum Alter die gleiche Aussage machen wie über den Malignitätsgrad: Bei den Mundhöhlen- und Oropharynxcarcinomen der über 61jährigen Patienten findet man die stärksten Farbreaktionen. Hier läßt sich insofern ein Zusammenhang herstellen, als sich in dieser Altersgruppe auch die meisten gering differenzierten Carcinome befinden und diese ja die stärksten Reaktionen zeigen.

Anders als beim Malignitätsgrad reagieren die Primärtumore beim CEA tendenziell gleichläufig zum Alter: Die Carcinome mit den stärksten Reaktionen finden sich bei Patienten, die älter als 61 Jahre sind. Hier läßt sich daher, im Gegensatz zu TPA, kein Zusammenhang zwischen Farbintensität der Tumore und dem Patientenalter der gering differenzierten Tumore befinden und diese beim CEA die schwächsten Reaktionen aufweisen.

Die LK-Metastasen reagieren mit CEA in beiden Altersgruppen gleichermaßen.

Bei der Blutgruppe zeigen die Primärtumore genauso wie beim Malignitätsgrad eine gegenläufige Tendenz zwischen Reaktionsintensität und Alter: Die stärksten Reaktionen findet man bei den Carcinomen der Patienten aus der jüngeren Altersgruppe.

Da diese Patienten auch die höher differenzierten Mundhöhlen- und Oropharynxtumore besitzen, die noch nicht ganz die Fähigkeit zur Antigenproduktion verloren haben und sich gut anfärben lassen, läßt sich hier ein Zusammenhang zwischen Reaktionsintensität und Alter ableiten. Wie beim CEA reagieren die LK-Metastasen mit Blutgruppe-A-Antiserum in beiden Altersgruppen gleichmäßig.

2.3 Eine Korrelation der Primärtumore in Beziehung zum pTN-Status kann nicht abgeleitet werden, da fast alle Patienten zu Stadium III der Stadiengruppierung der TN-Klassifikation von 1979 (79) gehören und nur sehr wenige zu Stadium IV.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß

1. eine gewisse Korrelation zwischen dem Atypiegrad der einzelnen Epithelzellen bzw. dem Malignitätsgrad der Mundhöhlen- und Oropharynxcarcinome und Metastasen und dem Antigenverhalten gegenüber dem TPA-, CEA und dem Blutgruppe-A-Antiserum besteht;
2. Unterschiede in den Reaktionen von Primärtumoren und Metastasen vorhanden sind, jedoch sind diese nicht so ausgeprägt wie erwartet;
3. die Ausgangshypothese dieser Arbeit (s. Einleitung und Abb. 1) fast vollständig bestätigt werden konnte. Lediglich die negativen Reaktionen der Basalzellen des normalen Plattenepithels im Tumorrandbereich und die negativen Reaktionen der Randzellen der Tumornester lassen sich hier nicht einordnen und bedürfen weiterer intensiver Forschungsarbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abelev, G.J.: Production of embryonal serum α -globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data. Cancer Research 28, 1344 - 1350 (1968)
- 2 Avrameas, S., Uriel, J.: Méthode de Marquage d'antigènes et d'anticorps avec des enzymes et son application en immuno-diffusion. C.R. Acad. Sci 262, 2543-2545 (1966)
- 3 Avrademas, S., Ternynck, T.: Peroxidase labelled antibody and Fab conjugates with enhanced intracellular penetration. Immunochem. 8, 1175-1179 (1971)
- 4 Björklund, B.: Serological analysis of human cancer antigen. Proc. VI th Int. Congr. Microbiol., 2, 344, Rome 1953
- 5 Björklund, B., Björklund, V.: Int. Arch. Allergy 10, 153-184 (1957)
- 6 Björklund, B.: Tissue polypeptide antigen (TPA). A review. Läkartidningen 74, 558-562 (1972)
- 7 Björklund, B., Björklund, V., Lundström, R., Ekdahl, P.H., Hagbard, L., Kaijser, K., Eklund, G., Lüning, B.: A human tissue polypeptide related to cancer and placenta: I. Preparation and properties, II. Assay Technique, III. Clinical studies of 1.483 individuals with cancer and other conditions. Immunological Techniques for detection of cancer, by Björklund, B., Bonniers, Stockholm, pp. 133-187 (1973)
- 8 Björklund, B.: On the nature and clinical use of Tissue polypeptide antigen (TPA), Tumor Diagnostik 1, 9-20 (1980)
- 9 Björklund, B.: Tissue Polypeptide Antigen. Review and recent progress. Contr. Oncol. 7, 73-87 (Karger, Basel 1981)

- 10 Björklund, B., Björklund, V.: TPA: Theorie and Praxis, Vortrag vom 29. Oktober 1981, Med. Klin. II, Klinikum Großhadern
- 11 Björklund, V., Björklund, B.: Localization of syntheses of TPA in normal and malignant human tissues by immunohistochemical techniques, in Peeters, Protides of the biological fluids, pp. 229-232 (Pergamon Press, Oxford 1979)
- 12 Björklund, V., Björklund, B., Wittekind, C., v. Kleist, S.: Immuno-histochemical localization of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) and Carcino embryonic Antigen (CEA) in breast cancer. A comparative study. Acta path. microbiol. immunol. scand. Sect. A, 90, 471-476 (1982)
- 13 Burkhardt, A.: Der Mundhöhlenkrebs und seine Vorstadien. Ultrastrukturelle und immunpathologische Aspekte, Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart, New York 1980
- 14 Burns, J.: Background staining and sensitivity of the unlabelled antibody-enzyme (PAP) method. Comparison with the peroxidase labelled antibody Sandwich method using formalin fixed paraffin embedded material. Histochemistry 43, 291-294 (1975)
- 15 Burtin, P., von Kleist, S., Sabine, M.C., King, M.: Immuno-histological localization of Carcinoembryonic Antigen and Nonspecific Cross-reacting Antigen in gastrointestinal normal and tumoral tissues. Cancer Res. 33, 3299-3305 (1973)
- 16 Dabelsteen, E., Fulling, H.J.: A preliminary study of blood group substances A and B in oral epithelium exhibiting atypia. Scand. J. Dent. Res. 79, 387 (1971)
- 17 Doerr, W., Uehlinger, E.: Spezielle pathologische Anatomie, Band I. S. 73-83, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1966

- 18 Doerr, W., Seifert, G., Uehlinger, E.: Spezielle pathologische Anatomie, Band 2, Teil 2, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976
- 19 Davidsohn, I., Ni, L.Y., Stejskal, R.: Tissue isoantigens A, B and H in carcinoma of the pancreas. *Cancer Res.* 31, 1244 (1971)
- 20 Davidsohn, I., Ni, L.Y., Stejskal, R.: Tissue isoantigens A, B and H in carcinoma of the stomach. *Arch. Pathol.* 92, 456 (1971)
- 21 Davidsohn, I.: Early immunologic diagnosis and prognosis of carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 57, 715 (1972)
- 22 Davidsohn, I.: Norris, H.J., Stejskal, R., Lill, P.: Metastatic squamous cell carcinoma of the cervix. *Arch. Pathol.* 95, 132 (1973)
- 23 Davidsohn, J.: The loss of blood group antigens A, B and H from cancer cells. *Immunodiagnosis of cancer* 9, 644-669 (1979)
- 24 Eder, M., Gedigk, P.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, S. 494-495, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1977
- 25 England, D.M., Solie, B., Winkelmann, R.K.: Isoantigens A, B, H in normal skin and tumors of the epidermal appendages. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 103, 586-590 (1979)
- 26 Gabbert, H.: Invasionsmechanismen maligner Tumore. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 67, 1-15 (1984)
- 27 Gold, P., Freedman, S.O.: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. exp. Med.* 121, 439-462 (1965)

- 28 Gold, P., Freedman, S.O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J. exp. Med. 122, 467-481 (1965)
- 29 Gold, P.H., Krupey, J., Ansari, H.: Position of the carcinoembryonic antigen of the human digestive system in ultrastructure of the tumor cell surface. J. Natl. Cancer Inst. 45, 219 (1970)
- 30 Goldenberg, D.M.: Oncofetal and other tumorassociated antigens of the human digestive system. Current topics in Pathology 63, 289-342 (1976)
- 31 Goldenberg, D.M., Sharkey, R.M., Primus, F.J.: Carcinoembryonic Antigen in histopathology: Immunoperoxidase Staining of conventional tissue sections. J. Natl. Cancer Inst. 57, 11-22 (1976)
- 32 Goldenberg, D.M., Sharkey, R.M., Primus, J.: Immunocytochemical detection of Carcinoembryonic Antigen in conventional histopathology specimens. American Cancer So. 42, 1546-1553 (1978)
- 33 Goldenberg, D.M., Neville, A.M., Carter, A.C., Go, V.L.W., Holyoke, D.E., Isselbacher, K.J., Schein, P.S., Schwartz, M.: CEA (Carcinoembryonic Antigen): its role as a marker in the management of cancer. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 101, 239-242 (1981)
- 34 Graham, R.C. Jr., Lundholm, U., Karnowsky, M.J.: Cytochemical demonstration of peroxidase activity with 3-amino-9-ethylcarbazole. J. Histochem. Cytochem. 13, 150-152 (1965)
- 35 v. Harnack, G.-A.: Kinderheilkunde, S. 283, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1980

- 36 Heyderman, E., Neville, A.M.: A shorter immunoperoxidase technique for the demonstration of carcinoembryonic antigen and other cell products. J. Clin. Path. 30, 138-140 (1977)
- 37 Kabat, E.A.: Blood group substances. Their chemistry and immunochemistry. New York, Academic Press 1956
- 38 Kalckar, H.M.: Galactose Metabolism and Cell Sociology. Science 150, 305-313 (1965)
- 39 v. Kleist, S., Burtin, P.: Localisation cellulaire d'un antigène embryonnaire de tumeurs coliques humaines. Int. J. Cancer, 4, 874 (1969)
- 40 v. Kleist, S.: Die Bedeutung biologischer Tumormarker am Beispiel des carcinoembryonalen Antigens (CEA). Verh. Dtsch. Krebs. Ges. 2, 283-288, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1979
- 41 Klinische Onkologie, Herausgegeben unter Mitwirkung der UICC, S. 151-163, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1982
- 42 Kovarik, S., Davidsohn, J., Stejskal, R.: ABO antigens in cancer. Arch. Pathol. 86, 12-21 (1968)
- 43 Kräutle, G., Teufel, M., Grube, D.: Immunhistochemische Darstellung von Peptidhormonen in endokrinen Zellen. I. Theoretische Grundlagen der Immunhistologie, II. Praxis der Immunhistologie. Laboratoriumsmedizin: "mta praxis" 28, 31-36, 73-78 (1982)
- 44 Leonhardt, H.: Histologie und Zytologie des Menschen, Thieme Verlag, Stuttgart 1971
- 45 Lin, F., Liu, P., Mc Gregor, D.: Isoantigens A, B and H in morphologically normal mucosa and in carcinoma of the larynx. Am. J. Clin Pathol. 68, 372-376 (1977)

- 46 Liu, P.I., McGregor, D.H., Lin, J.G., Dunlap, C.L., Jinks, W.L., Lin, F., Przybylski, C., Miller, L.A.: Carcinoma of the oral cavity evaluated by specific red cell adherence test. *Oral Surg.* 38, 56 (1974)
- 47 Lucas, R.B., Thackray, A.C.: The mouth and salivary glands. *Systemic Pathology* 3, 926-970 (1978)
- 48 Lünig, B., Redelius, P., Wiklund, B., Björklund, B.: Chemical studies of TPA, in Peeters, Protides of the biological fluids, pp. 513-520 (Pergamon Press, Oxford 1976)
- 49 Lünig, B., Redelius, P., Björklund, B.: Biochemistry of TPA, in Fishman. Sell, Onco-developmental gene expression, pp. 773-777 (Adademic Press New York 1976)
- 50 Lünig, B., Redelius, P., Björklund, B.: Amino acid sequence identity of TPA fragments from different sources, in Peeters, Protides of the biological fluids, pp 67-69 (Pergamon Press, Oxford 1979)
- 51 Lünig, B., Wiklund, B., Redelius, P., Björklund, B.: Biochemical properties of tissue polypeptide antigen (TPA) *Biochim, biophys. Acta* 624, 90-101 (1980)
- 52 Lüthgens, M., Jürgenson, H.: TPA-RIA in clinical cancer diagnostics, in Peeters, Protides of the biological fluids, pp. 263-266 (Pergamon Press, Oxford 1979)
- 53 Menendez-Botet, C.J., Oettgen, H.F., Pinsky, C.M., Schwartz, M.K.: A preliminary evaluation of tissue polypeptide antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasms. *Clin. Chem.* 24, 868-872 (1978)
- 54 van Nagell, J.R., Hudson, S., Gay, E.C., Donaldson, E.S., Hanson, M., Powell, D.F., Goldenberg, D.M.: Carcino-embryonic Antigen in carcinoma of the uterine cervix: antigen distribution in primary and metastatic tumors. *American Cancer Soc.* 49, 379-383 (1982)

- 55 Nakane, P.K., Pierce, G.B.: Enzyme-labelled antibodies: preparation and application for the localization of antigens. *J. Histochem. Cytochem.* 14, 929-931 (1967)
- 56 Nakane, P.K., Pierce, G.B. Jr.: Enzyme labelled antibodies for the light and electron microscopic localization of tissue antigens. *J. Cell Biology* 33, 307-318 (1967)
- 57 Nakane, P.K., Kawaoi, A.: Peroxidase-labelled antibody. A new method of conjugation. *J. Histochem. Cytochem.* 22, 1084-1091 (1974)
- 58 Nathrath, W.B.J., Wilson, P.D., Trejdosiewicz, L.K.: Immunohistochemical demonstration of epithelial and urothelial antigens at the light- and electronmicroscope levels. *Acta histochem.* 25, 73-82 (1982)
- 59 Nathrath, W.: Organ and tumor antigens in malignant disease: a review. *J. of the Royal Society of Medicine*, 71, 755-761 (1978)
- 60 Nathrath, W.B.J., Heidenkummer, P., Björklund, V., Björklund, B.: Distribution of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in normal human tissues: Immunohistochemical study on unfixed Methanol-, Ethanol-, and Formalin-fixed tissues. *J. Histochem. Cytochem.* 32 (1984)
- 61 Nathrath, W.B.J., Meyer, U., Lamerz, R., Bassermann, R.: Tissue Polypeptide Antigen (TPA) und Carcinoembryonales Antigen (CEA) in Mammacarcinomen und ihren axillären Lymphknoten-metastasen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 67, 1-4 (1984)
- 62 Nathrath, W.B., Meister, P.: Lysozyme (Muramidase) and α_1 -anti-chymotrypsin als immunohistochemical tumor markers. *Acta histochem.* 25, 69-72 (1982)

- 63 Noltenius, H.: Systematik der Onkologie, Band I, S. 441-477,
Urban und Schwarzenberg München, Berlin, Wien 1981
- 64 Prendergast, R.C., Toto, P.D., Gargiulo, A.W.: Reactivity of
blood group substances of neoplastic oral epithelium.
J. Dent. Res. 47, 306 (1968)
- 65 Primus, F.J., Wang, R.H., Sharkey, R.M., Goldenberg, D.M.:
Detection of Carcinoembryonic Antigen in tissue sections
by immunoperoxidase. J. Immunological Meth. 8, 267-276
(1975)
- 66 Primus, F.J., Sharkey, R.M., Hansen, H.J., Goldenberg, D.M:
Immunoperoxidase detection of Carcinoembryonic Antigen.
American Cancer Soc. 42, 1540-1545 (1978)
- 67 Pschyrembel, W.: Klinisches Wörterbuch, Walter de Gruyter-Ver-
lag Berlin, New York 1972
- 68 Reynoso, G., Keane, M.: Carcinoembryonic antigen in prognosis
and monitoring of patients with cancer. Herbermann,
McIntire, Immunodiagnosis of cancer, pp. 239-254 (Dekker
New York 1979)
- 69 Rogalsky, V.Y.: Variatious in Carcinoembryonic Antigen locali-
zation in tumors of the colon. J. Natl. Cancer Inst. 54,
1061-1071 (1975)
- 70 Schaefer, H.E., Fischer, R.: Der Peroxydasenachweis an Aus-
strichpräparaten sowie an Gewebsschnitten nach Entkalkung
und Paraffineinbettung. Klin. Wochenschrift 46, 1228-1230
(1968)
- 71 Schlegel, G., Lüthgens, M., Eklund, G., Björklund, B.: Corre-
lation between activity in breast cancer and CEA, TPA
and eighteen common laboratory procedures and the im-
provement by the combined use of the combined use of CEA
and TPA. Tumor Diagnostic 2, 6-11 (1981)

- 72 Silver, H.K.B., Dencault, J., Gold, P., Thompson, W.G.,
Shuster, J., Freedman, S.O.: The detection of α_1 -Feto-
protein in patients with viral hepatitis. *Cancer Research*,
34, 244-247 (1974)
- 73 Stejskal, R., Lill, P.H., Mlsna, J. and I. Davidsohn: A, B
und H isoantigens in atypical oral epithelium. *Cancer
Immunol. Immunother.* 3, 195-199 (1978)
- 74 Strauchen, J.A., Bergman, S.M., Hanson, Th. A.S.: Expression
of A and B tissue isoantigens in benign and malignant
lesions of the breast. *Cancer* 45, 2149-2155 (1980)
- 75 Szulman, A.E.: The histological distribution of blood group
substances A and B in man. *J. Exp. Med.* 111, 785 (1960)
- 76 Takamiya, H. Bodemer, W., Vogt, A.: Masking of protein antigen
by modification of amino groups with carbobenzoxychloride
(benzyl chloroformate) and demasking by treatment with
nonspecific protease. *J. Histochem. Cytochem.* 26, 914-
920 (1978)
- 77 Taylor, C.R.: Immunoperoxidase Techniques/ Practical and theo-
retical aspects. *Archives of Pathology and Laboratory
Medicine* 102, 113-121 (1978)
- 78 Taylor, C.R.: Immunohistologic Techniques in surgical Pathology
- a spectrum of new special stains. *Human Path.* 12,
590-596 (1981)
- 79 TNM Klassifikation der malignen Tumore, UICC, Springer Verlag
1979

- 80 Wagener, C., Hain, F., Breuer, H., Olude, S., Cremer, H.,
Müller-Walraf, R.: Immunohistochemical demonstration of
Carcinoembryonic Antigen in normal, transitional and in-
flamed colonic mucosa. *Oncodevelopmental Biology and
Medicine* 2, 331-343 (1981)
- 81 Waldman, T.A., McIntire, K.R.: Serum - alpha-Fetoprotein
levels in patients with ataxia-teleangiectasia. *Lancet* 2,
1112-115 (1972)
- 82 Walker, R.: Demonstration of carcinoembryonic antigen in human
breast carcinomas by the immunoperoxidase technique.
J. Clin. Pathol. 33, 356-360 (1980)
- 83 Witting, C.: Immunofluorescence studies on formalin fixed and
paraffin-embedded material. *Beitr. Path.* 181, 288-291
(1977)

LEBENS LAUF

- Persönliche Daten: Astrid Mickel-Junker, geb. Mickel,
geb. am 18.4.1954 in Treysa,
vh., deutsche Staatsangehörigkeit
wohnhaft in München, Würmseestraße 35
- Eltern : Prof. Dr. Wolfgang Mickel, wohnhaft in Bad
Homburg, Heuchelheimerstraße 122
Marianne Mickel, geb. Ströhler, Diplom-Pädagogin
- Geschwister : Dr. Wolfgang Mickel, Rechtsanwalt
- Schulbildung :
- 1959 - 1963 Volksschule in Bad Homburg
- 1963 - 1972 Humanistisches Gymnasium in Bad Homburg
- 1972 Abitur
- Weiterer Ausbildungsgang:
- 1973 - 1975 Lehranstalt für technische Assistenten in der
Medizin an der Universität Marburg
- 1975 Staatsprüfung zur medizinisch-technischen
Laboratoriumsassistentin
- WS 1975/76 - Immatrikulation zum Sozialwissenschaftlichen
WS 1976/77 Grundstudium an der Universität Konstanz
- Frühjahr 1977 Vordiplom
- SS 1977 - WS 77/78 Immatrikulation zum Studium der Politikwissen-
schaft und Philosophie in Göttingen
- Januar 1978 - Anstellung als medizinische-technische Assi-
Mai 1979 stentin im Krankenhaus in Braunschweig
- SS 1979 Zulassung und Immatrikulation zum Studium der
Humanmedizin in Berlin (FU)
- März 1981 Physikum
- SS 1981 Wechsel nach München (LMU)
- März 1982 1. Staatsexamen
- März 1984 2. Staatsexamen
- Mai 1985 3. Staatsexamen

